

UNIVERSITÉ DE PARIS

# FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 20

## Étude de la Répartition érythro-plasmatique de quelques Médicaments organiques Son importance en Toxicologie

### THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

**Docteur de l'Université de Paris**  
**(PHARMACIE)**

présentée et soutenue le

1935

PAR

**Émile GLICHE**

Pharmacien

Ancien interne de l'Hôtel-Dieu de Montréal  
Ex-chargé du Laboratoire de Chimie médicale  
de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal

JURY { MM. TASSILLY, *Président.*  
FABRE, *Professeur.*  
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

**JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS**

15, RUE RACINE, 15

1935



UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

N° 20

Étude  
de la Répartition érythro-plasmatique  
de quelques Médicaments organiques

Son importance en Toxicologie

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris  
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1935

PAR

Émile CLICHE

Pharmacien

Ancien interne de l'Hôtel-Dieu de Montréal  
Ex-chargé du Laboratoire de Chimie médicale  
de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal

JURY { MM. TASSILLY, *Président.*  
FABRE, *Professeur.*  
BEDEL, *Agrégé.*

PARIS

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RAGINE, 15

1935

# Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

## ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.  
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I.  
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

## PROFESSEURS

|                                |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I. . . . . | Botanique générale.                 |
| PERROT, O. ✱, ☉ I. . . . .     | Histoire naturelle des Médicaments. |
| COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I. . . . .   | Zoologie.                           |
| LEBEAU, O. ✱, ☉ I. . . . .     | Pharmacie chimique.                 |
| BOUGAULT, O. ✱, ☉ I. . . . .   | Chimie analytique.                  |
| GORIS, O. ✱, ☉ I. . . . .      | Pharmacie galénique.                |
| TASSILLY, O. ✱, ☉ I. . . . .   | Physique.                           |
| DAMIENS, ✱, ☉ I. . . . .       | Chimie minérale.                    |
| HÉRISSEY, O. ✱, ☉ I. . . . .   | Chimie biologique.                  |
| SOMMELET, ✱, ☉ I. . . . .      | Chimie organique.                   |
| LUTZ, ✱, ☉ I. . . . .          | Cryptogamie et Microbiologie.       |
| FABRE, ✱, ☉ I. . . . .         | Toxicologie.                        |
| LAUNOY, O. ✱, ☉ I. . . . .     | Professeur sans chaire.             |

*Doyen honoraire* : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

*Professeurs honoraires* : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, et DELÉPINE, O. ✱, ☉ I, membres de l'Institut, et GUERBET, ✱, ☉ I.

## CHARGÉS DE COURS

|                            |                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| MM. MARC HONNORAT, ✱, ☉ I. | Législation et Déontologie pharmaceutiques. |
| LAUNOY, O. ✱, ☉ I. . . . . | Pharmacodynamie.                            |
| DELABY, ✱, ☉ I. . . . .    | Hydrologie et Hygiène.                      |
| PICON, ☉ I. . . . .        | Chimie minérale et Minéralogie.             |
| BACH, ☉ I. . . . .         | Microbiologie.                              |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                     |                  |                 |
|---------------------|------------------|-----------------|
| MM. DELABY, ✱, ☉ A. | MM. MASCRÉ, ☉ I. | MM. BEDEL, ☉ I. |
| PICON, ☉ I.         | FLEURY, ☉ I.     | RÉGNIER, ☉ I.   |
|                     | BACH, ☉ I.       |                 |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

|                                                                                                               |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 <sup>re</sup> année . . . . .                                  | Chimie générale.   |
| FLEURY, ☉ I. et RÉGNIER, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux de . . . . .                                     | Chimie analytique. |
| SOUÈGES, ☉ I. . . . .                                                                                         | Micrographie.      |
| LEROUX, ☉ I. . . . .                                                                                          | Physique.          |
| DEVAL, ✱, ☉ I. . . . .                                                                                        | Microbiologie.     |
| DELABY, ✱, ☉ I., PICON, ☉ I. et MASCRÉ, ☉ I. : agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 <sup>e</sup> année. |                    |

*Bibliothécaire en Chef* : M. BERNARD, ☉ I.



A MA FEMME

*Je dédie ce travail.*

A M. LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris  
Professeur de Toxicologie à l'Institut d'Hygiène industrielle  
et de Médecine du Travail de la Faculté de Médecine de Paris  
Pharmacien en Chef du Groupe Hospitalier Necker-Enfants-Malades  
Chevalier de la Légion d'honneur

*Hommage de profonde reconnaissance  
et de respectueux attachement.*

A M. LE PROFESSEUR E. TASSILLY

Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie de Paris  
Officier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BEDEL

*Hommage respectueux.*

A LA MÉMOIRE  
DE M. LE PROFESSEUR ARTHUR ROUSSEAU

Ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Québec  
Officier de la Légion d'honneur

*Souvenir reconnaissant et respectueux.*

A M. L'ABBÉ ALEXANDRE VACHON

Professeur de Chimie à l'Université Laval de Québec  
Président de l'Ecole de Pharmacie de Québec

*En témoignage de respect et de reconnaissance.*

A M. ALBERT BROUSSEAU

Ancien Professeur de Clinique neuro-psychiatrique  
à l'Université Laval de Québec  
Médecin de l'Infirmierie Spéciale (Paris)  
Chevalier de la Légion d'honneur

*En témoignage de ma vive gratitude  
et de mon amitié dévouée.*

A M. PAUL CHÉRAMY

Assistant à la Faculté de Pharmacie de Paris  
Pharmacien en Chef de l'Hôpital Boucicaut

*En témoignage de ma vive reconnaissance  
et de mon amitié dévouée.*

# Étude de la Répartition érythro-plasmatique de quelques Médicaments organiques

Son importance en Toxicologie

---

## Introduction

---

En dirigeant nos travaux vers l'étude de la répartition globulo-plasmatique de quelques produits utilisés en thérapeutique M. le professeur Fabre nous a permis d'apporter notre modeste contribution aux recherches qu'il a déjà illustrées de plusieurs travaux personnels.

A un esprit non averti, cette étude peut paraître tout d'abord dénuée de tout intérêt pratique, mais si l'on songe aux renseignements précieux que fournit au toxicologue et au pharmacologue la connaissance de la répartition de substances étrangères dans les tissus et les organes, on admet aisément qu'il peut arriver dans certains cas, vu le rôle vital du sang, qu'il soit utile d'analyser séparément les globules et le plasma.

Notre travail n'est pas à proprement parler une recherche toxicologique ; nous avons bien, en opérant expérimentalement sur l'animal, noté quelques observations se rapportant à cette science, mais nous croyons qu'elles sont pour l'instant d'un intérêt plutôt théorique.

En étudiant les résultats des recherches faites d'une part par M. M. Nicloux sur certains anesthésiques généraux, très peu solubles dans l'eau, mais solubles dans l'alcool,

et d'autre part par M. R. Fabre sur les malonylurés et quelques alcaloïdes, d'une solubilité également très faible en milieu aqueux, on s'aperçoit que ces produits donnent toujours un coefficient de partage érythro-plasmatique favorable aux globules. Y aurait-il en ce cas une relation de cause à effet entre le degré de solubilité en milieu aqueux ou alcoolique des substances étudiées et l'importance de leur répartition dans les globules ou dans le plasma ?

Nos travaux ont porté sur des produits dont les uns, tels que l'antipyrine, la caféine, sont plus solubles dans l'eau, tandis que les autres, tels que l'acide salicylique et l'aspirine, le sont davantage dans l'alcool.

Nous remercions sincèrement M. le Professeur René Fabre, Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie et à l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du Travail de la Faculté de Médecine de Paris, d'avoir bien voulu considérer nos recherches comme suffisantes pour constituer notre thèse de Doctorat en Pharmacie. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre vive gratitude pour le bienveillant accueil qu'il nous a fait en nous acceptant dans son laboratoire, et pour la sympathie, l'intérêt et la confiance qu'il nous a toujours témoignés. C'est grâce à ses conseils avisés que nous avons pu conduire à bien ce travail.

A M. le Professeur Tassilly, Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury, et à M. Bedel, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui a accepté de faire partie de notre jury de thèse, nous adressons l'expression de notre reconnaissance.

M. Paul Chéramy, Pharmacien des Hôpitaux et assistant à la chaire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie, au cours de ces travaux effectués en grande par-

tie à son laboratoire de l'Hôpital Boucicaut, a très aimablement mis à notre disposition les ressources de sa large expérience. Nous le prions d'agréer nos sentiments de vive reconnaissance et de dévouement sincère.

A M. E. Kahane, chef des Travaux pratiques de Toxicologie à l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du travail de la Faculté de Médecine de Paris, nous exprimons nos remerciements pour les encouragements qu'ils nous a prodigués au cours de ce travail.

Nous assurons Mlle M. T. Régnier de notre amicale gratitude pour l'aide bienveillante qu'elle nous a fournie en nous faisant profiter de sa grande expérience et de son habileté dans l'expérimentation sur l'animal.

A nos camarades de laboratoire de la Faculté, MM. Antoine, Brard, Laurian, Peyssonneau, aux internes en pharmacie de l'Hôpital Boucicaut, Mlle Boillot, MM. Fauchet et Lavagne, nous adressons nos bien vifs remerciements pour leur accueil sympathique et leur cordial dévouement.

\* \* \*

Notre travail comporte les chapitres suivants .

CHAPITRE I. — *Généralités sur la rétention des médicaments et des toxiques dans l'organisme.*

CHAPITRE II. — *Principaux procédés d'extraction des substances organiques.*

CHAPITRE III. — *Résultats fournis in vitro par la méthode d'extraction à l'acétone.*

CHAPITRE IV. — *Acide salicylique.*

a) Généralités.

b) Partie expérimentale.

c) Acide benzoïque.

CHAPITRE V. — *Acide acétylsalicylique.*

a) Généralités.

b) Partie expérimentale.

CHAPITRE VI. — *Antipyrine.*

a) Généralités.

b) Partie expérimentale.

CHAPITRE VII. — *Caféine.*

a) Généralités.

b) Partie expérimentale.

c) Quelques essais sur l'évipan.

CONCLUSIONS.

---

## CHAPITRE I

### Généralités sur la rétention des médicaments et des toxiques dans l'organisme.

---

Les observations recueillies au cours de l'évolution de la science pharmacologique, concernant l'action des médicaments dans l'organisme, ont d'abord été basées sur des principes largement empiriques. Leur valeur était établie sur les effets obtenus sans que l'on puisse expliquer le mécanisme des actions médicamenteuses. Ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que les pharmacologues, s'appuyant sur les progrès réalisés dans le domaine de la chimie, de la physique, de la physico-chimie et de la physiologie, se sont intéressés à l'étude des changements d'ordre objectif et subjectif que peuvent entraîner les médicaments ou les toxiques dans un organisme sain ou malade.

Grâce à la pharmacologie expérimentale qui leur a fourni de nouveaux moyens d'investigation, ils sont parvenus dans bien des cas, en se servant de différentes espèces animales, à déterminer d'une façon précise une relation de cause à effet dans les réactions organiques vis-à-vis de divers médicaments.

Il est vrai que la pharmacodynamie comparée n'apporte en général que des présomptions qui, si sérieuses soient-elles, ne peuvent permettre des conclusions définitives puisqu'il existe parfois des différences de

réaction très marquées d'une espèce animale à l'autre, et de l'animal à l'être humain.

Cependant ces recherches ont permis très souvent de mettre en évidence une analogie très nette dans le mode d'action essentiel d'un même médicament dans toute la série animale ou tout au moins dans le même embranchement (mammifères), ou une même famille (carnivores, rongeurs).

C'est grâce aux efforts conjugués du pharmacologue et du clinicien que le bénéfice de ces acquisitions peut être appliqué à l'homme, en tenant compte des symptômes réactionnels et des modifications déclenchées dans l'organisme humain par le médicament étudié.

### **Electivité médicamenteuse.**

Pour connaître le mode d'action d'un médicament il faut d'abord chercher à déterminer le point de l'organisme, — tissu, organe ou humeur, — sur lequel le médicament se fixe de préférence en raison de l'affinité spéciale de ces divers tissus pour la substance employée. Cette fixation est plus ou moins longue et en rapport avec la durée d'élimination, laquelle est elle-même influencée par divers facteurs, tels que : solubilité du médicament, concentration de la solution employée, intégrité plus ou moins absolue des émonctoires (intégrité qui favorise ou prévient l'accumulation dans l'organisme), état de nutrition du sujet, etc.

Cette rétention varie aussi avec les espèces animales. En effet, des recherches faites par Ide [34] et ses collaborateurs, à propos des concentrations d'anesthésiques jugées nécessaires dans le sang et dans l'air ambiant pour provoquer la narcose, il ressort qu'il existe des

différences assez marquées suivant l'animal employé comparativement à l'homme. Ainsi, pour le chloroforme, pour 100 cm<sup>3</sup> de sang, la rétention serait, en milligrammes, chez l'homme, de 18,1 ; chez le chien, de 35 à 50 ; chez la chèvre, de 25,5 ; chez le cobaye, de 23 et enfin de 22 chez le lapin.

Le mécanisme qui préside à cette électivité médicamenteuse ou toxique semble régi par des affinités, entre autres d'ordre physico-chimique, qui existent entre les constituants de l'organisme et les substances que l'on y introduit. L'exemple nous en est fourni par l'oxyde de carbone, qui se fixe avec énergie sur l'hémoglobine, et dont la toxicité n'est pas due, comme le prétendaient d'abord certains auteurs, à son action nocive sur les centres nerveux, mais bien à sa grande affinité pour l'hémoglobine, affinité trois cents fois plus considérable que celle de l'oxygène pour ce même corps.

Dans une série de travaux faits sur la rétention des anesthésiques généraux dans l'organisme Nicloux [53] et ses élèves ont démontré que le chloroforme et l'éther se fixent sur les organes et les tissus riches en matières grasses et en composés de nature lipoïdique : la graisse adhérente aux reins, puis la graisse de l'épiploon, le système nerveux central, le cœur, les reins ; on en trouve relativement peu dans les muscles. Cette fixation dépend donc essentiellement de la matière grasse.

### **Fixation globulo-plasmatique.**

De quelque ordre que soit l'affinité des principes médicamenteux ou toxiques pour les diverses cellules des organes ou des tissus vivants, ces produits doivent d'abord, malgré les modes différents utilisés pour leur

administration, subir une phase sanguine puisque c'est le torrent circulatoire qui les répartira entre les éléments anatomiques suivant les lois de l'affinité physique ou chimique.

On s'est longtemps borné à étudier les variations de la composition chimique du sang total après administration de divers médicaments, sans s'arrêter à rechercher si les changements portaient de façon différente sur les divers constituants du fluide sanguin.

L'intérêt qu'offrait cette question a incité quelques chercheurs à étudier de façon expérimentale, tant *in vivo* que *in vitro*, si tous les éléments du sang possédaient un pouvoir de fixation uniforme.

Bien des discussions se sont élevées à ce propos, notamment en ce qui concerne, par exemple, la perméabilité des hématies. Hamburger et Bubanovic [27], à la suite de leurs travaux, ont cru pouvoir affirmer que les globules rouges sont, dans les conditions physiologiques, perméables tant pour les cations que pour les anions.

Miculicich [51] en est arrivé à la même conclusion, alors que Bayliss, Hober, Roaf [3] ont émis des réserves sérieuses à propos de cette perméabilité des hématies.

Les contradictions proviennent probablement du fait que ces recherches ont été effectuées ordinairement *in vitro*. Or, il est prouvé maintenant que les conditions d'équilibre des albumines et des éléments figurés du sang, la composition chimique de ces éléments grâce à leur pouvoir de fixation des ions, la température du sang circulant, les caractères physiques des parois vasculaires, sont autant de facteurs donnant au sang une stabilité qu'il ne possède pas si on opère *in vitro*.

Cette perméabilité des hématies varie aussi selon les espèces animales ; c'est ce qui explique qu'avec le même

produit les expérimentateurs en arrivent quelquefois à des résultats différents.

Leuze [42], étudiant le bromoforme chez le lapin, a montré que, quelle que soit la concentration du sang en bromoforme, tant *in vivo* que *in vitro*, le coefficient de partage entre les globules rouges et le plasma se rapproche de 1, 21, la répartition étant favorable au plasma.

Nicloux [54] s'est également préoccupé de cette question au cours de ses travaux sur les anesthésiques généraux. Ses recherches ont surtout porté sur le chloroforme, l'éther, le chlorure d'éthyle et le protoxyde d'azote. Il en est arrivé à la conclusion que cette répartition globulo-plasmatique variait avec l'anesthésique employé. Le chloroforme aurait une affinité plus grande pour les hématies ; il en serait de même pour le chlorure d'éthyle et pour le protoxyde d'azote, mais à un degré moindre que pour le chloroforme. Au contraire, l'éther se répartirait d'une façon à peu près égale entre les globules et le plasma.

En ce qui concerne l'éthylène, sa répartition, quoiqu'inégale, démontre cependant que ce corps possède une affinité plus marquée pour les globules rouges. *In vivo* comme *in vitro*, sur 100 parties d'anesthésique contenu dans le sang, 70 à 80 sont fixées par les globules, 20 à 30 sont dissoutes dans le plasma.

Nicloux conclut que ces propriétés doivent faire ranger l'éthylène à côté du chlorure d'éthyle.

De son côté, R. Fabre [16] aidé de ses collaborateurs, souligne en ces termes l'importance de ces recherches : « Si la répartition dans les divers organes des produits « médicamenteux ou toxiques présente toujours un « grand intérêt, et renseigne sur la fixation élective de « ces produits dans un organe déterminé, il est un cer-

« tain nombre de cas où il peut être utile d'étudier leur  
« répartition entre le plasma sanguin et les globules  
« rouges. L'exposé de quelques recherches effectuées à  
« ce sujet montrera que les hématies retiennent souvent  
« avec énergie les principes introduits dans l'organisme,  
« principes qu'elles abandonnent difficilement et lente-  
« ment, et dont elles contribuent à ralentir le rythme  
« d'élimination par les urines, les matières fécales ou la  
« salive. »

M. R. Fabre constate, en effet, au cours des recherches effectuées en 1925, que si les dérivés alcoylés de la malonylurée (véronal et dial) sont retenus en forte proportion par le cerveau et la moelle, le sang joue aussi un rôle fort important, en ce qui concerne la fixation de ces composés administrés par voie veineuse. Un chien de 20 kg., ayant reçu une injection de 1 g. de véronal est sacrifié une demi-heure après ; les quantités de ces composés fixés étaient les suivantes : pour 100 parties de sang, 6 mg. de véronal étaient retenus par les hématies et 3,6 mg. par le plasma.

Ce même auteur cite aussi le cas d'un chien de 16 kg. injecté avec le dérivé allylisopropyle à la dose de 1 g. et qui fut sacrifié une heure après l'injection. Sur les 33 mg. de produit retenu dans le sang, 28 étaient fixés sur les hématies et 5 par le plasma.

Cet auteur ajoute que si Tardieu a pu constater que les saignées abondantes pouvaient être recommandées à la suite des intoxications aiguës par les barbituriques, cela est facilement explicable par la fixation notable et durable de ces composés sur le sang, et en particulier sur les hématies. L'élimination du globule rouge intoxiqué provoque une régénération du sang, lequel devient ainsi capable de mieux accomplir son rôle physiologique.

En 1929, étudiant le phénomène de l'hémolyse, en collaboration avec M. Léon Binet, M. R. Fabre [17] avait été conduit à penser que la quinine — ainsi que certains autres alcaloïdes, — s'éliminait si lentement qu'il était logique de songer à une fixation assez énergique de ces substances sur certains constituants de l'organisme. Ces considérations l'ont incité à résoudre le problème pour la quinine, comme il l'avait déjà fait pour les malonylurées, à cause du grand intérêt qu'y peuvent trouver les biologistes et les toxicologues.

Ayant injecté 80 cg. de chlorhydrate de quinine à un chien pesant 14 kg., trois prélèvements de sang par ponction cardiaque furent opérés, à raison de 1 heure, 48 heures et 96 heures après l'injection. Après centrifugation et séparation des globules et du plasma, la quinine fut isolée par la méthode classique de Stas-Otto, modifiée par Ogier, et le dosage fut effectué par spectrophotométrie. Le tableau suivant nous indique les résultats obtenus :

#### HÉMATIES.

|          | Volume             | Concentration | Poids<br>de quinine isolée |
|----------|--------------------|---------------|----------------------------|
| I .....  | 24 cm <sup>3</sup> | 1/10.000      | 1/10 mg.                   |
| II ..... | 22 cm <sup>3</sup> | 1/40.000      | 1/40 mg.                   |
| III..... | 20 cm <sup>3</sup> | 1/500.000     | 1/500 mg.                  |

#### PLASMA.

|           |                    |           |           |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|
| I .....   | 24 cm <sup>3</sup> | 1/25.000  | 1/25 mg.  |
| II .....  | 24 cm <sup>3</sup> | 1/500.000 | 1/500 mg. |
| III ..... | 25 cm <sup>3</sup> | 1/500.000 |           |

La conclusion s'impose d'elle-même : la quinine se fixe en plus forte proportion sur les hématies.

Poursuivant ces recherches sur d'autres substances médicamenteuses M. R. Fabre [18] a étudié de quelle façon s'établirait la répartition de l'hydrastine. Le dosage ayant été fait comme pour la quinine, en voici le résultat :

#### HÉMATIES.

|           | Volume             | Concentration | Poids de l'alcaloïde |
|-----------|--------------------|---------------|----------------------|
| I .....   | 40 cm <sup>3</sup> | 1/20.000      | 1/10 mg.             |
| II .....  | 40 cm <sup>3</sup> | 1/100.000     | 1/50 mg.             |
| III ..... | 50 cm <sup>3</sup> | 1/100.000     | 1/50 mg.             |
| IV .....  | 48 cm <sup>3</sup> | 1/200.000     | 1/100 mg.            |

#### PLASMA.

|           |                    |           |           |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|
| I .....   | 58 cm <sup>3</sup> | 1/20.000  | 1/10 mg.  |
| II .....  | 60 cm <sup>3</sup> | 1/200.000 | 1/100 mg. |
| III ..... | 55 cm <sup>3</sup> | 1/500.000 | 1/100 mg. |
| IV .....  | 50 cm <sup>3</sup> | ?         |           |

Les travaux effectués sur la répartition globulo-plasmatique ne sont pas encore très nombreux vu le peu d'années écoulées depuis le début de ces recherches. Notre intention n'est pas non plus de les rapporter tous, mais bien plutôt d'en souligner l'importance en citant ceux opérés par les auteurs qui se sont intéressés à la question d'une façon toute particulière, et cela justement à cause de l'importance qu'elle présentait pour la biologie et la toxicologie.

La difficulté réside en ce que ces recherches exigent des procédés techniques très délicats et d'une grande sensibilité. En effet, les quantités de sang sur lesquelles il faut opérer sont toujours très restreintes vu la répétition des prélèvements. De plus, nous ne pouvons utiliser des doses trop élevées de principes médicamenteux ou

toxiques sans risquer de tuer l'animal servant à l'expérimentation. Nous ne pouvons donc compter que sur des quantités très minimes des substances à extraire, qui sont le plus souvent de l'ordre du milligramme et même du centième de milligramme.

---

## CHAPITRE II

### Principaux procédés d'extraction des substances organiques

---

L'extraction des médicaments et des poisons contenus dans la matière organique nécessite des procédés opératoires qui varient suivant les caractères physico-chimiques de ces corps ou de ces substances. En effet, il faut tenir compte de leur état gazeux, de leur volatilité, de leur caractère métallique, ou de leur constitution organique.

Les travaux que nous avons eu à faire n'ayant porté que sur des corps organiques nous nous contenterons d'exposer brièvement les principaux procédés d'extraction habituellement utilisés dans ce cas.

Les techniques proposées sont assez nombreuses ; nous indiquerons tout d'abord une méthode préconisée, ces dernières années, par M. R. Fabre.

Cet auteur a imaginé une méthode entièrement nouvelle consistant dans la protéolyse des organes par la pancréatine. Il obtient ainsi un liquide aqueux, contenant en dissolution les toxiques qui sont extraits directement par les solvants. Cette méthode très ingénieuse a été appliquée par M. R. Fabre à ses recherches sur la localisation des barbituriques, avec un plein succès. La technique [19] qu'il a employée est la suivante :

« Les organes, convenablement pulpés, sont délayés

« dans cinq parties d'eau distillée et le mélange est  
« porté à l'ébullition quelques instants. On laisse refroidir à 50°-55° et le produit, transvasé dans un flacon à large ouverture, est soumis à l'action de la pancréatine ajoutée au mélange dans la proportion de 1 g. pour 50 g. de pulpe. Après un séjour de 10 à 12 heures à l'étuve à 50-55°, la protéolyse est pratiquement complète. On porte à l'ébullition et on sépare le résidu par centrifugation ou filtration. Le liquide ainsi obtenu, parfaitement limpide, est traité en milieu acide par l'éther, soit par agitation, soit au moyen de l'appareil à épuisement continu de MM. Fayolle et Lormand, sans qu'il y ait à craindre d'émulsion tenace, comme on en observe fréquemment au cours de semblables manipulations. Par distillation du solvant on obtient en général un résidu cristallisé, d'une pureté telle qu'il peut être soumis directement à l'action des réactifs caractéristiques des produits étudiés. »

« Dans le cas de différents viscères et du sérum sanguin en particulier, l'ébullition précédant l'action de la pancréatine est nécessaire afin de détruire l'anti-trypsine qui s'opposerait à la protéolyse. »

Cette méthode est de grande utilité pour certaines recherches toxicologiques et biologiques.

M. G. Florence [22] a aussi proposé une méthode d'extraction des alcaloïdes basée sur un principe nouveau : la précipitation des albumines par l'acide trichloracétique et la formation, par cet acide, de sels solubles avec les alcaloïdes. Voici la technique proposée :

« Trois cents grammes de viscères, finement broyés au hache-viande américain, sont additionnés petit à

« petit, dans un mortier, de 200 g. d'acide trichloracétique à 20 %. On malaxe au pilon jusqu'à ce que toute la portion albuminoïde soit coagulée, ce qui se reconnaît facilement à la coloration de l'ensemble qui prend un aspect gris sale. On porte dans un ballon au bain-marie et on essore. Le filtrat est parfaitement limpide. Cependant, si la masse des viscères contenait une grande portion de tissu hépatique, il peut arriver que le filtrat soit légèrement coloré en jaune ou soit opalescent. Le coagulum, resté sur l'essoreuse, est repris dans le mortier avec 100 cm<sup>3</sup> d'acide trichloracétique à 5 %, et épuisé ensuite dans un presse-viande. On réunit les filtrats qui sont limpides. »

« La solution acide est épuisée d'abord par l'éther de pétrole léger, puis par l'éther. Cet épuisement doit être renouvelé deux ou trois fois. Dans les résidus de l'évaporation de l'éther acide, obtenu suivant la technique habituelle, on trouve : les glucosides, digitale, strophantine, et les barbiturates, etc. Ces résidus ainsi obtenus sont purs du premier jet, et sont même directement pondérables. »

A part les deux méthodes ci-haut décrites, presque toutes les autres sont dérivées de celle imaginée, en 1850, par le célèbre chimiste belge Stas [72], ou en sont des modifications.

Les principes dont s'était inspiré ce savant pour établir sa méthode sont ceux-ci :

1<sup>o</sup> Les tartrates et les oxalates d'alcaloïdes sont solubles dans l'eau et dans l'alcool.

2<sup>o</sup> Les sels d'alcaloïdes sont décomposés, en milieu aqueux, par les alcalis avec libération de l'alcaloïde soluble dans l'éther.

Les résultats obtenus par ce moyen étaient très encourageants, cependant les résidus demandaient une purification longue, et c'est ce qui explique les modifications successives qui ont été apportées à la méthode initiale.

Tout d'abord Otto [60] conseilla la purification des résidus par des lavages à l'éther en milieu acide.

Plus tard, Ogier ayant constaté que les résidus étaient, en général, souillés par des graisses, des gommes, ou des pigments et que ces corps, quoique solubles dans l'alcool plus ou moins hydraté, demeureraient insolubles, donc précipitables, dans l'alcool anhydre, préconisa alors l'emploi de l'alcool absolu en traitements successifs pour obtenir une purification complète.

### **Méthode de Stas-Otto modifiée par Ogier.**

La méthode de Stas ainsi modifiée a donc été adoptée comme technique classique pour l'extraction des substances organiques. Voici la façon de procéder :

1<sup>o</sup> Les organes pulpés sont introduits dans un ballon et additionnés d'une fois et demie leur volume d'alcool à 90 % ; le tout est acidulé par l'acide tartrique jusqu'à réaction franchement acide ;

2<sup>o</sup> Le ballon est alors relié à un réfrigérant à reflux et chauffé au bain-marie pendant 12 heures, à une température d'environ 50 à 60° ;

3<sup>o</sup> Le ballon est énergiquement refroidi et le contenu filtré ;

4<sup>o</sup> Le résidu exprimé est imbibé d'alcool et exprimé à nouveau ;

5° Les liquides alcooliques réunis sont distillés dans l'appareil décrit par les auteurs, jusqu'à consistance sirupeuse ;

6° Reprise du résidu par un volume d'alcool égal au premier, puis refroidi et filtré ;

7° Deuxième distillation dans le vide pour obtenir l'évaporation complète de l'alcool ;

8° Reprise du résidu par l'alcool, distillation ainsi que précédemment, et on continue ces opérations jusqu'à ce que le résidu ne précipite plus par l'alcool absolu ;

9° On ajoute alors au résidu final 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis on chasse les dernières traces d'alcool en distillant quelques centimètres cubes de la solution aqueuse. On obtient ainsi une solution tartrique contenant les sels organiques ;

10° On procède enfin à l'épuisement de cette solution en milieu acide, puis en milieu alcalin, par les différents solvants appropriés.

Quoique cette méthode d'extraction de Stas-Otto, modifiée par Ogier, soit la plus usuellement employée, elle présente cependant plusieurs inconvénients. Les nombreuses manipulations qu'elle exige (épuisements, filtrations, distillations et lavages), en plus d'être longues et coûteuses, entraînent incontestablement des pertes. De plus, il arrive fréquemment que les résultats donnent peu de satisfaction par suite de l'impureté des résidus, surtout lorsqu'on opère sur des substances riches en phospho-amino-lipides du type lécithine, parce qu'alors il se forme souvent, à l'épuisement par les solvants, des émulsions tenaces. Enfin l'épuisement de la masse viscérale est incomplète, car le résidu

obtenu par le traitement par l'alcool retient des quantités non négligeables de substances à extraire malgré les lavages et les épuisements auxquels il est soumis.

### **Méthode d'extraction par l'acétone.**

Pour éviter ces inconvénients nous avons suivi, à quelques modifications près, la technique décrite par MM. P. Chéramy et R. Lobo [7], qui utilise l'acétone à la place de l'alcool.

Les raisons qui nous ont fait employer l'acétone dans nos opérations sont :

1<sup>o</sup> La propriété que possède l'acétone de précipiter les matières protéïdiques ;

2<sup>o</sup> L'aptitude de ce solvant à coaguler les albumines dans un état de division et de consistance qui facilite leur épuisement ;

3<sup>o</sup> Les lécithines, étant totalement insolubles dans l'acétone, sont aussi précipitées par ce solvant ;

4<sup>o</sup> La filtration des solutions obtenues est plus rapide ;

5<sup>o</sup> L'acétone, étant plus diffusible que l'alcool, assure une pénétration plus complète des tissus compacts.

Déjà MM. M. Piettre et Villa [63], puis M. M. Piettre [64] avaient utilisé avec succès l'acétone pour le dosage des albumines sériques. Plus récemment M. R. Lobo, au cours d'un travail portant sur les méthodes d'extraction des matières organiques, spécialement les barbituriques, a eu pareillement recours à l'emploi de l'acétone comme solvant et agent de coagulation. Voici sa manière de procéder :

« 1<sup>o</sup> Digestion des viscères avec de l'acétone en milieu acide ;

« 2<sup>o</sup> Après filtration, concentration de la solution acétonique par distillation dans le vide jusqu'à consistance d'extrait mou ;

« 3<sup>o</sup> Reprise par l'acétone anhydre ;

« 4<sup>o</sup> Distillation de l'acétone à la pression ordinaire jusqu'à consistance sirupeuse ;

« 5<sup>o</sup> Reprise du résidu par l'eau chaude en présence de sulfate d'ammonium, filtration après refroidissement ;

« 6<sup>o</sup> Extraction par l'éther, « éther acide » ;

« 7<sup>o</sup> Alcalinisation de la solution aqueuse, épuisement par éther, « éther alcalin ».

Cette technique, expérimentée et mise au point pour l'extraction des barbituriques, comporte une reprise par l'acétone anhydre.

Nous admettons que, pour obtenir la coagulation des albuminoïdes contenues dans des quantités de matières organiques allant jusqu'à 500 g., une seconde précipitation par l'acétone puisse être nécessaire. Quant à nous, au cours des travaux que nous avons eu à faire, les quantités de matières organiques sur lesquelles nous avons opéré n'ont que très rarement dépassé 100 g. Dans ce cas, nous avons trouvé qu'il y avait avantage à ne pratiquer qu'un seul épuisement par l'acétone anhydre. Cependant nous avons alors augmenté — jusqu'à doubler — la quantité d'acétone utilisée pour cet unique épuisement, réalisant ainsi une précipitation des albuminoïdes d'une façon aussi complète qu'avec la technique décrite ci-dessus, tout en la rendant plus rapide.

Cette technique se rapproche beaucoup de celle décrite par P. Chéramy et R. Lobo [8] pour la recherche

rapide des barbituriques dans le sang. Nous procédons de la manière suivante :

1<sup>o</sup> Digestion des viscères ou des humeurs avec 4 fois leur poids d'acétone anhydre en milieu acide ;

2<sup>o</sup> Après filtration, évaporation de l'acétone par distillation ordinaire qui est poursuivie sous vide jusqu'à obtention d'un résidu de consistance sirupeuse ;

3<sup>o</sup> Reprise du résidu par une solution de sulfate d'ammonium à 20 %, ébullition durant quelques minutes pour chasser les dernières traces d'acétone, puis refroidissement énergique et filtration ;

4<sup>o</sup> Extraction en milieu acide ou alcalin par les solvants appropriés.

Pour plus de clarté nous ajouterons quelques détails :

a) Les liquides organiques ou les viscères (ces derniers ayant été préalablement broyés ou pulpés) sont introduits dans un ballon et additionnés de quatre fois leur poids d'acétone anhydre ; le tout est alors acidulé jusqu'à réaction franchement acide ;

b) A ce ballon on adapte un réfrigérant à reflux, et on chauffe au bain-marie à une température de 60°, pendant une heure. Après refroidissement complet, on filtre sur un filtre mouillé avec de l'acétone ; les matières restant sur le filtre sont exprimées et lavées deux fois à l'acétone, et on met de côté cette acétone ayant servi aux lavages ;

c) Le filtrat est introduit par petites portions dans l'appareil distillatoire (décrit dans le *Traité de Chimie toxicologique* de Ogier et Kohn-Abrest) [56] et soumis à la distillation ordinaire jusqu'à évaporation entière de l'acé-

tone ; de la même manière, on introduit l'acétone ayant servi aux lavages du ballon et du filtre, et on la distille de la même façon. On termine par distillation sous vide, sous une pression de 10 à 20 mm. de mercure environ, jusqu'à ce que le contenu du ballon atteigne une consistance sirupeuse ;

d) On reprend ce résidu par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de sulfate d'ammonium pur à 20 %, on porte à ébullition sous vide afin de chasser les dernières traces d'acétone. On refroidit énergiquement, et on passe sur un filtre mouillé ; enfin on lave par deux fois le ballon et le filtre avec une solution de sulfate d'ammonium pur à 20 % ;

e) On vérifie la réaction du filtrat ; puis on acidifie ou on alcalinise, suivant le cas ; on fait trois épuisements à l'aide d'une ampoule à décantation, avec un volume égal de solvant approprié ;

f) Les liquides d'épuisement réunis sont évaporés par distillation et ce qui reste alors dans le ballon renferme le ou les produits recherchés.

Dans le cas d'extraction de l'antipyrine, nous avons trouvé avantageux de faire une reprise par l'acétone anhydre, supprimant ainsi la reprise par une solution de sulfate d'ammonium de laquelle il est difficile d'extraire l'antipyrine vu sa solubilité plus grande dans l'eau que dans les solvants.

Malgré toutes ces précautions il arrive rarement qu'on obtienne des produits absolument purs, car les résidus renfermant les produits retiennent presque toujours des impuretés. Dans ces conditions il est donc indispensable de soumettre le résidu isolé à une purification suffisante pour permettre d'obtenir un produit

ayant un point de fusion précis et voisin de celui du corps recherché.

A cette fin de nombreuses méthodes de purification ont été proposées. Nous en avons expérimenté quelques-unes.

### **Procédé de purification par le charbon animal.**

Il y en a plusieurs de proposés. Sur le conseil de M. Fabre nous avons expérimenté le procédé suivant :

1<sup>o</sup> Reprise du résidu par de l'eau additionnée d'une pincée de charbon animal ;

2<sup>o</sup> Ce mélange est porté à ébullition au bain-marie pendant 30 minutes, filtré, lavé, et le filtrat aqueux est évaporé au bain-marie.

Des essais ont été pratiqués sur des résidus contenant des quantités connues d'acide salicylique, d'aspirine, de caféine et d'antipyrine ; et dans toutes nos expériences nous avons enregistré des pertes notables que nous avons rapportées au pouvoir d'absorption du charbon animal. Ces pertes ont varié de 30 à 80 % pour des quantités de 1 à 5 mg., s'élevant quelquefois jusqu'à 100 % pour des quantités du cinquième ou du dixième de milligramme. En plus des pertes dues au charbon animal, nous avons constaté qu'au cours de l'évaporation de la solution aqueuse des quantités importantes de produits organiques était entraînées par la vapeur d'eau ; par conséquent, nous avons dû abandonner ce procédé.

### **Purification par micro-sublimation.**

La plupart des corps sont sublimables sans se décomposer et l'utilisation de cette propriété pour leur purifi-

cation et leur identification a été recommandée par Ogier et Kohn-Abrest [57] et par Gadamer [24] dans leurs *Traité de Toxicologie*. Plusieurs autres auteurs ont aussi eu recours à la micro-sublimation dans leurs recherches. Nous en citerons quelques-uns, à savoir MM. Fabre [20], Fischer [21].

M. Fabre nous a indiqué un procédé très simple qui a été largement employé par M. Lobo [44] au cours de ses travaux sur les barbituriques. Excepté quelques légères variantes, c'est la méthode que nous avons utilisée avec le plus de succès. En voici le détail :

Le résidu de distillation renfermant les produits est repris par une petite quantité de solvant : éther, chloroforme ou éther de pétrole, suivant le cas, puis on introduit cette solution par petites portions dans un tube à essai d'environ 8 mm. de diamètre ; on chauffe au bain d'huile afin d'obtenir, au fur et à mesure, l'évaporation du solvant. Cette opération est difficile à réaliser sans qu'il y ait projection de liquide sur les parois du tube, ce qui risque d'entraîner des pertes.

Pour éviter ces inconvénients, on fait pénétrer goutte à goutte la solution à évaporer, au moyen d'un tube à entonnoir, muni d'un robinet, dont l'extrémité inférieure étirée plonge au fond du tube à essai. On soumet ce tube à la chaleur du bain d'huile dont la température est réglée d'après la nature du solvant employé et la volatilité du produit à sublimer. Le tube à essai est alors desséché sous vide sulfurique, étiré ensuite dans son tiers supérieur, à la flamme d'un chalumeau, de façon à présenter un rétrécissement de quelques centimètres ; le tube est alors vidé d'air et scellé sous la flamme du chalumeau.

On plonge verticalement cette ampoule aux trois quarts dans un bain de sable ou d'huile, dont on porte la tem-

pérature à un degré suffisant pour sublimer le contenu qui se déposera sur la partie supérieure que l'on a eu soin de laisser au contact de l'air ambiant.

Il arrive dans certains cas que le résidu contienne encore trop d'impuretés malgré les purifications qu'il a subies, et qu'on obtienne ainsi un produit de sublimation souillé. Il est, en ce cas, nécessaire de pratiquer une seconde sublimation. Pour cela, on coupe l'ampoule au-dessous du sublimé, on brise la pointe ; on dissout le produit avec le solvant approprié, puis on procède à une nouvelle sublimation en opérant comme pour la première.

Ce procédé de micro-sublimation nous a donné d'excellents résultats, en particulier pour l'acide salicylique et la caféine qui se subliment facilement. Nous avons réussi de même à isoler l'antipyrine à un degré de pureté très satisfaisant.

Si l'on désire pratiquer le dosage gravimétrique, on lave soigneusement à l'éther l'extérieur de l'ampoule, on la coupe comme il est indiqué plus haut, on sèche au dessiccateur et on fait la pesée avec précaution à l'aide de la micro-balance. Le produit, après avoir été soumis aux épreuves d'identification, est enlevé par lavages. Après séchage l'ampoule est pesée à nouveau de la même manière que précédemment, et la différence qui existe entre les deux pesées indique le poids du sublimé qui était contenu dans l'ampoule.

---

## CHAPITRE III

### Résultats fournis « in vitro » par la méthode d'extraction à l'acétone.

---

Nous avons pratiqué *in vitro* un certain nombre d'expériences en utilisant la méthode à l'acétone décrite précédemment.

Ces opérations ont été effectuées sur différentes quantités de viscères, de sang, de globules, de sérum, additionnés de quantités connues de toxiques.

#### Expériences effectuées avec de petites quantités d'acide salicylique.

Pour ces essais, l'acide salicylique a été introduit dans la matière organique sous forme de solution aqueuse au 1/1000 qui a été intimement mélangée à la masse organique.

Première expérience :

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Sang .....                     | 50 g.   |
| Acide salicylique. ....        | 10 mg.  |
| Acide salicylique trouvé ..... | 8 mg. 3 |
| Rendement .....                | 83 %    |

Deuxième expérience :

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Foie de bœuf .....             | 50 g.   |
| Acide salicylique .....        | 5 mg.   |
| Acide salicylique trouvé ..... | 4 mg. 4 |
| Rendement .....                | 88 %    |

Troisième expérience :

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Cervelle de mouton.....       | 50 g.    |
| Acide salicylique.....        | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé..... | 0 mg. 81 |
| Rendement.....                | 81 %     |

Quatrième expérience :

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Globules.....                 | 25 g.    |
| Acide salicylique.....        | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé..... | 0 mg. 83 |
| Rendement.....                | 83 %     |

Cinquième expérience

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Sérum.....                    | 25 g.    |
| Acide salicylique.....        | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé..... | 0 mg. 85 |
| Rendement.....                | 85 %     |

RÉSUMÉ.

| Organe ou tissu | Rendement % |
|-----------------|-------------|
| Sang.....       | 83          |
| Foie.....       | 88          |
| Cerveau.....    | 81          |
| Globules.....   | 83          |
| Sérum.....      | 85          |

Expériences effectuées avec de petites quantités  
d'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique a été introduit dans la matière organique sous forme de solution aqueuse au 1/1000 ; cependant nous ne nous sommes intéressé qu'à la partie salicylée de ce produit ; aussi il faudra lire dans nos résultats l'acide salicylique trouvé en milligrammes et le pourcentage exprimé en acide acétylsalicylique.

Première expérience :

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Sang.....                     | 50 g.   |
| Acide acétylsalicylique.....  | 10 mg.  |
| Acide salicylique trouvé..... | 6 mg. 5 |
| Rendement.....                | 86 %    |

Deuxième expérience :

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Foie de bœuf .....             | 50 g.   |
| Acide acétylsalicylique .....  | 10 mg.  |
| Acide salicylique trouvé ..... | 6 mg. 6 |
| Rendement .....                | 87 %    |

Troisième expérience :

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Cervelle de mouton.....        | 50 g.    |
| Acide acétylsalicylique .....  | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé ..... | 0 mg. 61 |
| Rendement .....                | 81 %     |

Quatrième expérience :

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Globules.....                  | 25 g.    |
| Acide acétylsalicylique .....  | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé ..... | 0 mg. 62 |
| Rendement .....                | 82 %     |

Cinquième expérience :

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Sérum.....                     | 25 g.    |
| Acide acétylsalicylique .....  | 1 mg.    |
| Acide salicylique trouvé ..... | 0 mg. 63 |
| Rendement.....                 | 83 %     |

RÉSUMÉ.

| Organe ou tissu | Rendement % |
|-----------------|-------------|
| Sang .....      | 86          |
| Foie.....       | 87          |
| Cerveau .....   | 81          |
| Globules .....  | 82          |
| Sérum .....     | 83          |

**Expériences effectuées avec de petites quantités de caféine.**

La caféine a été introduite dans la matière organique sous forme de solution aqueuse au 1/1000, et laissée en contact plusieurs heures à la température du laboratoire.

Première expérience :

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| Sang .....            | 50 g.   |
| Caféine .....         | 10 mg.  |
| Caféine trouvée ..... | 8 mg. 8 |
| Rendement .....       | 88 %    |

Deuxième expérience :

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| Foie de bœuf .....    | 50 g.   |
| Caféine .....         | 5 mg.   |
| Caféine trouvée ..... | 4 mg. 7 |
| Rendement .....       | 94 %    |

Troisième expérience :

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| Cervelle de mouton..... | 50 g.    |
| Caféine .....           | 1 mg.    |
| Caféine trouvée .....   | 0 mg. 79 |
| Rendement .....         | 79 %     |

Quatrième expérience :

|                      |          |
|----------------------|----------|
| Globules.....        | 25 g.    |
| Caféine .....        | 1 mg.    |
| Caféine trouvée..... | 0 mg. 85 |
| Rendement .....      | 85 %     |

Cinquième expérience :

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| Sérum.....            | 25 g.    |
| Caféine .....         | 1 mg.    |
| Caféine trouvée ..... | 0 mg. 84 |
| Rendement .....       | 84 %     |

RÉSUMÉ.

| Organe ou tissu | Rendement % |
|-----------------|-------------|
| Sang.....       | 88          |
| Foie.....       | 94          |
| Cerveau .....   | 79          |
| Globules .....  | 85          |
| Sérum .....     | 84          |

## Expériences effectuées avec de petites quantités d'antipyrine.

L'antipyrine a été introduite dans la matière organique sous forme de solution aqueuse au 1/1000, laissée en contact plusieurs heures, à la température du laboratoire, et agitée fréquemment.

### Première expérience :

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Sang .....               | 50 g.   |
| Antipyrine.....          | 10 mg.  |
| Antipyrine trouvée ..... | 7 mg. 9 |
| Rendement.....           | 79 %    |

### Deuxième expérience :

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Foie de bœuf .....       | 50 g.   |
| Antipyrine.....          | 5 mg.   |
| Antipyrine trouvée ..... | 4 mg. 8 |
| Rendement .....          | 86 %    |

### Troisième expérience :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Cerveille de mouton..... | 50 g.    |
| Antipyrine.....          | 1 mg.    |
| Antipyrine trouvée ..... | 0 mg. 69 |
| Rendement .....          | 69 %     |

### Quatrième expérience :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Globules.....            | 15 g.    |
| Antipyrine.....          | 1 mg.    |
| Antipyrine trouvée ..... | 0 mg. 81 |
| Rendement .....          | 81 %     |

### Cinquième expérience :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Sérum.....               | 15 g.    |
| Antipyrine.....          | 1 mg.    |
| Antipyrine trouvée ..... | 0 mg. 82 |
| Rendement .....          | 82 %     |

RÉSUMÉ.

| Organe ou tissu | Rendement % |
|-----------------|-------------|
| Sang.....       | 79          |
| Foie.....       | 86          |
| Cerveille.....  | 69          |
| Globules .....  | 81          |
| Sérum .....     | 82          |

---

## CHAPITRE IV

### Généralités sur l'acide salicylique.

---

#### PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DE L'ACIDE SALICYLIQUE

Parmi les acides organiques utilisés en médecine l'acide salicylique est un de ceux dont l'usage était connu des anciens. Déjà, au temps de Galien, on employait l'écorce de saule dans le traitement du rhumatisme. En 1876, Boss et Riess préconisèrent ce corps comme antithermique au cours de la fièvre typhoïde, et en 1876 Stricker montra son action antirhumatismale.

Aujourd'hui on utilise couramment un produit synthétique de bonne valeur, grâce au procédé de Schmitt qui fait agir l'acide carbonique sur un phénate alcalin.

L'acide salicylique a l'aspect de fines aiguilles blanches, de saveur un peu sucrée, puis âcre, d'odeur piquante. Très peu soluble dans l'eau froide, il l'est dans 15 parties d'eau bouillante ; très soluble dans l'acétone, il l'est aussi dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Fusible à 159°, il se sublime quand on le chauffe avec ménagement, sinon il se décompose en phénol et en acide carbonique.

Pris par voie buccale il provoque une sensation de brûlure à la gorge, irrite la muqueuse stomacale et le tube digestif en occasionnant parfois de la diarrhée. Ses effets trop énergiques sur l'organisme humain l'ont fait

abandonner pour la conservation du lait et des matières alimentaires, où on l'avait d'abord utilisé grâce à ses propriétés faiblement antiseptiques et antifermentescibles.

De nos jours l'acide salicylique ne s'emploie plus guère que comme topique antiseptique ou kératolysant, sous forme de gargarismes, lotions, pommades et colodions.

Depuis Senator et Germain Sée, on a remplacé, pour l'usage interne, l'acide salicylique par son sel alcalin le salicylate de sodium qui possède les mêmes propriétés thérapeutiques, et qui a l'avantage d'être plus soluble et moins irritant.

Ses nombreux emplois thérapeutiques et ses effets pharmacodynamiques ayant été largement étudiés par différents auteurs, nous nous sommes surtout efforcé de rechercher, par des expérimentations répétées sur le lapin, sa présence dans le sang, sa répartition globulo-plasmatique et sa localisation viscérale *post mortem*.

Comme la voie d'administration des substances pharmaceutiques influence parfois d'une façon assez marquée leur élimination, nous avons cherché à connaître si nous pouvions obtenir des résultats bien différents quant à la répartition globulo-plasmatique et quant à la durée de la présence de l'acide salicylique dans le sang des lapins soumis au salicylate de sodium.

### Absorption.

Inchley [35] se servant du courant galvanique pour administrer du salicylate de sodium à des chats, n'a retrouvé ensuite que de faibles quantités d'acide salicylique dans les urines. Cependant il n'en va pas de même pour le salicylate de méthyle, qui contient environ

90 % d'acide salicylique, et des autres dérivés salicylés facilement volatilisables. C'est grâce à cette propriété que ces substances peuvent être résorbées par la peau. Cette constatation avait été faite par Linossier et Lannois [43]; après application de 2 g. de salicylate de méthyle sur la peau, ils en auraient retrouvé dans l'urine, chez l'homme, les deux tiers environ sous forme de salicylate et de salicylurate sodiques.

Quoique l'acide salicylique soit facilement absorbé par la muqueuse gastrique, le salicylate de soude l'est surtout au niveau de l'intestin. De plus, en donnant cette substance par la bouche, il y a toujours danger d'irritation des voies digestives, surtout si la solution est trop concentrée.

R. Lecoq [41] aurait remarqué qu'une proportion telle que 0 g. 69 par kg. d'acide salicylique libre dans le salicylate de sodium n'était pas tolérée par les enfants et les adultes, mais que cet effet nocif était supprimé si on avait le soin de neutraliser avec un peu de bicarbonate de sodium.

Cependant Otto [61] aurait constaté que la muqueuse gastrique, chez les rongeurs (lapins, cobayes) absorberait le salicylate sodique, tandis qu'il n'en serait pas ainsi chez le chien et le chat à estomac isolé.

Pour plusieurs auteurs, la voie intra-veineuse est la plus recommandable et la plus efficace. Selon Mendel [50], le salicylate de sodium s'éliminerait plus lentement lorsqu'il a été donné par la voie veineuse; on suppose que, dans ce cas, l'acide salicylique forme avec les protéides du sang des combinaisons plus ou moins stables qui se dissocieraient moins vite qu'après l'ingestion du salicylate de sodium.

L'acide salicylique administré par voie veineuse resterait plus longtemps dans l'organisme, et son élimina-

tion lente favoriserait la phagocytose en modifiant le pouvoir opsonique du plasma.

### Pharmacodynamie.

Mais que devient l'acide salicylique introduit dans l'organisme et où se fixe-t-il de préférence ? Il a été reconnu par plusieurs pharmacologues que l'acide salicylique, très facilement absorbé, ne se trouve pas à l'état libre dans le sang ; il y circule à l'état de salicylate sodique.

K. Nagashima [52] a constaté que l'acide salicylique abaisse la concentration de l'acide urique dans le sang, et parfois également la teneur en urée et en azote résiduel. On observe cependant le phénomène inverse quand, au cours du traitement salicylé, l'élimination d'urine diminue. Chez le chat et le lapin, la réserve alcaline du plasma diminue sans que la teneur en ions H soit modifiée, ni qu'il apparaisse d'acétone dans l'urine. Il semblerait qu'il s'agisse d'une acidose compensée, d'où importance de l'emploi du bicarbonate de sodium dans le but de prévenir l'acidose ou pour combattre l'intoxication salicylée.

J. Hanzlick et N. C. Wetzel [28] veulent que, chez l'homme, environ 20 % du salicylate administré soit détruit. Chez le chien et le chat la destruction serait plus importante, s'élevant jusqu'à 50 %. Elle serait également augmentée dans les états fébriles et au cours des toxicomanies (alcoolisme, morphine), des néphrites et dans la maladie de Basedow.

Les mêmes auteurs croient que ce processus est imputable soit à un métabolisme exagéré, soit à une exposition prolongée à l'action destructive des tissus.

Cependant ils ajoutent que l'élimination des salicylés est plus faible chez les animaux traités par le salicylate de méthyle que par le salicylate de sodium. Cette stabilité plus grande expliquerait, selon eux, les propriétés analgésiques plus intenses et la toxicité plus marquée du salicylate de méthyle.

Plusieurs auteurs se sont aussi demandé si l'acide salicylique ne jouissait pas d'une affinité spécifique pour les tissus malades. Joseph [38], après avoir injecté quotidiennement pendant 20 jours du salicylate de sodium à des lapins, a ensuite étudié leurs articulations en pratiquant l'examen en lumière de Wood ; il aurait reconnu la fluorescence violette qui caractérise l'acide salicylique.

Scott, Thoburn et Hanzlick [69] auraient pareillement décelé de l'acide salicylique dans le liquide synovial des lapins traités au salicylate sodique, mais ces auteurs ne concluent pas à une fixation élective.

Samuel Bondi et Martin Jacoby [5], s'appuyant également sur des études expérimentales, déclarent eux aussi que l'acide salicylique ne s'accumule pas d'une façon préférentielle sur les tissus malades.

Les travaux concernant l'étude de la répartition élective de l'acide salicylique dans les tissus ou les organes sont peu nombreux. La littérature que nous avons pu consulter à ce sujet n'en cite que deux cas.

D'après Martin Jacoby [36], l'acide salicylique se fixerait sur les protéides du plasma.

Frederichsen [23], opérant sur le bœuf et le lapin, rapporte le résultat suivant :

$$\frac{\text{Sérum : 1}}{\text{Sang entier : 1,2}}$$

### Toxicologie.

L'acide salicylique et les salicylates alcalins, comme tous les composés qui renferment dans leur molécule une fonction phénolique libre, sont des composés toxiques. C'est pourquoi leur usage doit être sérieusement contrôlé. Les accidents observés le sont habituellement chez des individus qui présentent une déficience du cœur ou des lésions rénales, lésions qui peuvent occasionner une accumulation du salicylate de sodium dans l'organisme en gênant, ou même en empêchant l'élimination rapide du médicament. Il importe aussi de tenir compte d'un autre facteur important, l'idiosyncrasie.

Les doses toxiques varient beaucoup suivant les circonstances, puisqu'il peut arriver que 10 g. déclenchent de véritables intoxications, alors que dans d'autres cas 25 g. ne provoquent pas la mort.

Les principaux troubles observés chez de tels intoxiqués sont d'ordre digestif, nerveux et psychique.

Martin Odin, [55] discutant la théorie de l'acidose qui interviendrait dans l'intoxication par les salicyliques, rapporte que des patients soumis à cette médication, et chez lesquels on releva une concentration de 29 à 32 mg. % d'acide salicylique dans le sang, présentaient une réserve alcaline un peu diminuée, mais un pH urinaire très augmenté et des urines alcalines. L'acidité urinaire augmentait les jours suivants jusqu'à devenir même plus prononcée qu'avant l'expérience. Cet auteur émet donc l'opinion que tous les symptômes morbides observés au cours des intoxications par les salicylés, tels que respiration ample et profonde, surdité, éblouissements, bourdonnements d'oreilles, pâleur, élévation

thermique, devraient être considérés comme directement imputables à l'acide salicylique et non pas à l'intoxication par acidose.

A côté des accidents et des intoxications causés par l'acide salicylique et ses dérivés métalliques, nous croyons qu'il est important de signaler ceux qui sont provoqués par les éthers salicyliques, et parmi eux nous mentionnerons surtout le salicylate de méthyle, vu son emploi très fréquent dans le traitement des douleurs névralgiques et rhumatismales. Il constitue aussi la base de l'essence de « wintergreen » qui entre dans la composition des vermouthes, des bitters et de certaines boissons gazeuses rafraîchissantes. La littérature cite de nombreux accidents graves occasionnés par ces boissons.

Sa toxicité, d'après Chatin et Guyard [6], serait de 0 g. 25 par kg. chez le chien, et de 0 g. 47 chez le lapin.

Qu'il soit administré à doses faibles ou à doses toxiques, ses effets se feraient surtout sentir sur l'appareil cardio-vasculaire. On observerait aussi, d'une façon plus ou moins intense, de la dyspnée, de l'hypersécrétion des muqueuses nasales, des glandes digestives, et des vomissements (dans les formes graves).

R. F. Hughes [33] rapporte le cas d'un enfant de 17 mois à qui l'on injecta par erreur 4 cm<sup>3</sup>. d'essence de « wintergreen ». La mort survint par syncope respiratoire. A ce moment, on constata une température rectale de 42° C. L'autopsie révéla des poumons, des reins et des viscères abdominaux très congestionnés ; le foie présentait aussi des lésions toxiques très développées.

R. Archambaut et Friedman [1] citent le cas d'une femme de 60 kilogrammes qui mourut à la suite de

l'ingestion de 40 g. de salicylate de méthyle. Ils mentionnent que les urines contenaient de l'albumine et une grande quantité d'acide salicylique. La conclusion, quant au mécanisme de l'intoxication, fut que probablement il y eut décomposition du salicylate de méthyle et action simultanée du radical méthyle et de l'acide salicylique.

D. Howard [31], Boston, rapporte également deux cas d'intoxication mortelle provoquée par l'absorption de quantités importantes d'une boisson gazeuse aromatisée à l'essence de « wintergreen ».

---

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Voies d'administration.* — L'acide salicylique étant très irritant pour la muqueuse gastrique et peu soluble dans l'eau, nous avons trouvé plus avantageux de l'employer sous forme de salicylate de sodium, ce qui nous a permis, d'une part d'administrer des doses plus importantes, et d'autre part de l'injecter par voie sous-cutanée. En effet, en milieu glucosé, le salicylate de sodium est assez bien toléré par les tissus. Nous l'avons aussi injecté par voie veineuse à un lapin.

Nous avons toujours opéré sur des lapins mâles et adultes, d'un poids d'environ 2 kg. 300.

### Nature des prélèvements.

Le sang, recueilli sur du fluorure de sodium, a été prélevé par ponctions cardiaques, échelonnées sur un laps de temps variant de une à 48 heures après l'injection de

salicylate de sodium. Ces différents prélèvements nous ont éclairé sur la durée approximative de l'élimination du toxique hors de l'organisme.

Notre but particulier étant de reconnaître le coefficient globulo-plasmatique de l'acide salicylique, nous nous sommes assuré de l'entière séparation de ces deux éléments sanguins par une bonne centrifugation. A l'autopsie, nous avons prélevé les principaux organes afin de déterminer leur teneur en acide salicylique.

### Extraction.

L'extraction de l'acide salicylique a été effectuée par la méthode d'épuisement à l'acétone décrite au début de ce travail. Afin d'isoler entièrement ce produit, nous en avons pratiqué la micro-sublimation de la façon que nous avons indiquée précédemment.

Nous avons fait préalablement des essais de sublimation en opérant sur des quantités de 5 mg. d'acide salicylique introduit dans une ampoule vidée d'air.

Nous avons ainsi constaté que le rendement de 46 %, que nous obtenions en chauffant de 60° à 80°, durant 6 heures, pouvait augmenter en élevant la température de 80° à 90°. Nous avons alors cherché à obtenir un maximum de rendement dans un minimum de temps, et nous avons reconnu que ce maximum pouvait être atteint, en 1 heure à une température de 100°-110°, entre 30 et 40 minutes à 110°-120°, et en 20 minutes à 120°-130°. Nous avons essayé de dépasser cette température, mais alors le produit sublimé jaunît et ne donne pas satisfaction. Les meilleurs résultats nous ont donc été fournis en sublimant à une température de 110° à 120°.

### Identification

La température nécessaire pour obtenir une sublimation convenable et le caractère des cristaux nous fournissent déjà des indices sérieux pour reconnaître l'acide salicylique. Nous avons effectué son identification :

1<sup>o</sup> Par comparaison à la loupe des produits obtenus avec des cristaux connus d'acide salicylique ;

2<sup>o</sup> Par détermination de son point de fusion ;

3<sup>o</sup> Par réaction au perchlorure de fer qui colore en violet la solution aqueuse d'acide salicylique.

### Dosage colorimétrique.

Nous avons réussi à doser l'acide salicylique grâce à l'emploi d'une méthode basée sur la coloration violette que développe l'acide salicylique mis en présence d'une solution de perchlorure de fer. Cette solution aqueuse présente le grand inconvénient de fournir avec l'acide salicylique une coloration instable. Il nous a donc fallu chercher un moyen d'obvier à cette difficulté, et nous y avons assez bien réussi par l'utilisation de la glycérine telle que nous l'indiquons ci-dessous.

### Préparation d'une solution de perchlorure de fer

A 50 g. de glycérine pure, ajouter 1 cm<sup>3</sup> de solution officinale de perchlorure de fer ; étendre avec de l'eau distillée pour obtenir deux litres, mélanger complètement et laisser reposer pendant une demi-heure. Cette solution jaune clair ne masque pas la coloration

violette qui se développe en présence de l'acide salicylique.

### Préparation de la gamme étalon.

1<sup>o</sup> Dissoudre 10 cg. d'acide salicylique dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther. A l'aide d'une pipette graduée au 1/20 de cm<sup>3</sup>, introduire au fond d'une série de tubes de même diamètre, de petites portions de cette solution éthérée contenant des quantités connues d'acide salicylique, échelonnées de 1/20 à 1 mg. ;

2<sup>o</sup> Dissoudre de la même façon 1 g. d'acide salicylique dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther ; déposer dans une autre série de tubes à essai des fractions de cette solution contenant des quantités de 1 mg. à 10 mg.

Laisser évaporer l'éther qui déposera l'acide salicylique au fond des tubes. Cette évaporation peut être hâtée en plongeant les tubes dans l'eau chauffée à une température de 35° à 45°, mais il faut éviter une température trop élevée qui pourrait entraîner de l'acide salicylique, et par suite être une cause d'erreurs dans les dosages.

Dans les tubes contenant des quantités de 1/20 à 1/10 de mg. d'acide salicylique, ajouter 2 cm<sup>3</sup> de solution de perchlorure de fer ; dans ceux contenant de 1/10 à 1 mg., ajouter 5 cm<sup>3</sup> ; dans ceux de 1 mg. à 3 mg., ajouter 15 cm<sup>3</sup> ; dans ceux de 3 mg. à 5 mg., ajouter 30 cm<sup>3</sup> ; enfin dans ceux de 5 à 10 mg., ajouter 60 cm<sup>3</sup>. Laisser en contact pendant 20 minutes en agitant avec précaution afin de faciliter la dissolution de l'acide salicylique. La coloration ainsi obtenue est stable et persiste sans altération pendant au moins 48 heures.

DOSAGE PROPREMENT DIT. — Nous avons expliqué, au chapitre des extractions, le procédé de micro-sublimation

auquel nous avons eu recours pour isoler l'acide salicylique des produits d'extraction organique. Pour doser cet acide salicylique, il suffit de couper l'ampoule pour ne conserver que la partie qui contient le sublimé, le dissoudre dans 1 cm<sup>3</sup> de la solution étendue de perchlorure de fer et laver avec 1 cm<sup>3</sup> de la même solution. Laisser développer, pendant 20 minutes, la coloration dont l'intensité plus ou moins prononcée nous indiquera s'il est nécessaire de diluer à l'aide de la solution stable de perchlorure de fer, afin de permettre la comparaison avec les tubes témoins pour apprécier la quantité du produit recherché. Ce dosage nous a permis d'évaluer sûrement des quantités d'acide salicylique allant jusqu'au 1/20 de milligramme.

### Expérimentations chez le lapin.

#### LAPIN N° 1.

A 10 heures, nous donnons à un lapin de 2 kg. 400, une injection sous-cutanée de 80 cg. de salicylate de sodium. L'animal ne manifeste aucune réaction anormale et ne semble pas incommodé.

A 11 heures, nouvelle injection de 1 g. de salicylate de sodium ; 15 minutes plus tard, l'animal s'agite, semble nerveux, inquiet.

A 12 heures, prélèvement de 10 g. de sang par ponction cardiaque. L'animal se calme un peu, est abattu, dyspnéique, a une respiration qui semble de plus en plus pénible.

L'animal meurt à 14 heures, soit 6 heures après le début de l'expérience.

Immédiatement après la mort nous prélevons 18 g. de sang.

L'autopsie ne révèle aucune hémorragie interne ; les reins sont légèrement œdédiatiés. La vessie ne contient pas d'urine. Nous prélevons les principaux viscères.

Nous lisons au tableau n° 1 la teneur du sang, des globules et du plasma en acide salicylique, ainsi que le pourcentage de chacun.

RÉPARTITION DE L'ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 1.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                              | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 1 heure                                                                | 10               | 5        | 5      | 1,1                               | 0,7      | 0,4    | 11               | 14       | 8      |
| 4 heures                                                               | 18               | 9        | 9      | 5,5                               | 3,5      | 2      | 30               | 38       | 22     |

Ce tableau démontre que la teneur du sang en acide salicylique est appréciable 1 heure après l'injection, mais qu'elle est augmentée 4 heures plus tard, et que ce produit se fixe de préférence sur les globules.

Le coefficient de partage globulo-plasmatique a varié très peu dans les deux expériences.

Le rapport :  $\frac{\text{Acide salicylique dans les globules}}{\text{Acide salicylique dans le plasma}}$  a été :

Pour le 1<sup>er</sup> sang ..... 1,75  
2<sup>e</sup> sang ..... 1,72

Nous obtenons pour ces deux prélèvements une moyenne de 1,73.

Le tableau suivant nous indique la répartition de l'acide salicylique trouvé dans les viscères prélevés :

| Organe prélevé | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Ac. salicylique<br>trouvé<br>en g. | Ac. salicylique<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|----------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cœur.....      | 7,6                           | 0,4                                | 6                                          |
| Reins .....    | 14,6                          | 0,9                                | 6                                          |
| Foie .....     | 48                            | 4,5                                | 10                                         |
| Poumons .....  | 16                            | 0,8                                | 5                                          |
| Rate .....     | 3                             | 0,2                                | 6                                          |

En résumé, le foie renferme la plus forte proportion d'acide salicylique, soit 10 mg. par 100 g. d'organe ; le cœur, les poumons, les reins et la rate fournissent sensiblement la même teneur.

#### LAPIN N° 2.

A 15 heures, nous injectons, par voie sous-cutanée, 1 g. de salicylate de sodium en milieu glucosé, à un lapin pesant 2 kg. 700.

35 minutes plus tard, le lapin paraît nerveux, inquiet, semble manifester des troubles de l'équilibre ou un début d'anesthésie, car ses mouvements sont mal assurés.

A 16 heures, soit une heure après l'injection de salicylate de sodium, nous prélevons 11 g. 50 de sang par ponction cardiaque. Remis dans sa cage l'animal ne mange pas, paraît malade.

A 18 heures, l'animal n'a pas encore mangé, est prostré. Deuxième ponction cardiaque de 8 g. 50 de sang. L'animal reste figé, somnolent.

6 heures plus tard, soit 9 heures après le début de l'expérience, nous faisons une 3<sup>e</sup> ponction cardiaque de 8 g. 50 de sang.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, son état s'est amélioré, il s'est alimenté au cours de la nuit, mais il n'est pas encore normal.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, soit 42 heures après la 1<sup>re</sup> injection, nous lui injectons un gramme de salicylate de sodium.

Peu à peu réapparaissent les symptômes déjà observés, mais d'une façon plus précoce et plus intense, avec dyspnée.

12 heures plus tard, prélèvement de 5 g. 75 de sang par ponction cardiaque.

12 heures plus tard, soit 24 heures après la seconde injection, ponction cardiaque donnant 7 g. de sang.

Le lapin présente de l'instabilité motrice, une respiration difficile, et meurt 2 heures plus tard, soit 26 heures après la dernière injection, et 59 heures après le début de l'expérience.

A l'autopsie, nous constatons la présence d'un épanchement séreux à teinte rosée, qui baigne les viscères abdominaux ; l'estomac est vide ainsi que l'intestin grêle dont les parois semblent accolées, tandis que le gros intestin est très distendu par des matières fécales durcies ; le foie est parsemé de minuscules taches blanches, les reins sont congestionnés ; la vessie renferme 15 cm<sup>3</sup> d'urine trouble.

Au tableau suivant nous donnons le détail des différents prélèvements de sang faits chez le lapin n<sup>o</sup> 2, ainsi que la teneur en acide salicylique dans les globules et le plasma, avec le pourcentage obtenu.

RÉPARTITION DE L'ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 2.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en grammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                  |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                         | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 1 g. Salic. S.<br>voie hypo.<br>1 heure                                | 11,50            | 2,5      | 9      | 3,45                         | 1,2      | 2,25   | 30               | 48       | 25     |
| 3 heures                                                               | 5,75             | 2        | 3,75   | 2,75                         | 1,25     | 1,5    | 47               | 62       | 40     |
| 9 heures                                                               | 7                | 2        | 5      | 0,7                          | 0,3      | 0,4    | 10               | 15       | 8      |
| 1 g. Salic. S.<br>voie hypo.<br>12 heures                              | 8,5              | 2,5      | 6      | 0,75                         | 0,3      | 0,45   | 9                | 12       | 7      |
| 24 heures                                                              | 8                | 2        | 6      | 0,1                          | 0,04     | 0,06   | 1,2              | 2        | 1      |

Comme pour le premier lapin nous constatons que la teneur en acide salicylique atteint son maximum 4 heures après l'injection, et qu'elle décroît ensuite graduellement bien qu'on en décèle encore des traces après 48 heures.

Dans les cinq expériences pratiquées sur le sang, le coefficient globulo-plasmatique s'est montré en faveur des globules.

Le rapport :  $\frac{\text{Acide salicylique dans les globules}}{\text{Acide salicylique dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 1,92 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 1,55 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....          | 1,87 |
| 4 <sup>e</sup> sang .....          | 1,71 |
| 5 <sup>e</sup> sang.....           | 2    |

Ces cinq expériences nous donnent une moyenne de 1,81.

Au tableau suivant nous indiquons la teneur en acide salicylique trouvée dans les viscères prélevés ainsi que dans l'urine recueillie à l'autopsie, et dans les sérosités de l'abdomen.

| Organe prélevé | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Ac. salicylique<br>retrouvé<br>en mg. | Ac. salicylique<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|----------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cœur.....      | 10                            | 1                                     | 10                                         |
| Poumons .....  | 13                            | 1                                     | 7,7                                        |
| Foie .....     | 92                            | 11,25                                 | 12                                         |
| Reins .....    | 15                            | 2,5                                   | 17                                         |
| Rate .....     | 3                             | 0,5                                   | 16                                         |
| Sérosité ..... | 17                            | 2,25                                  | 14                                         |
| Urines.....    | 15                            | 10                                    | 66                                         |

Nous remarquons que la proportion d'acide salicylique trouvé dans le foie est plus considérable chez ce deuxième lapin que chez le premier. La teneur de ce produit dans les viscères est aussi plus élevée. Mais il faut remarquer que le premier lapin a succombé 4 heures après avoir absorbé une dose de 1 g. 80, qui fut administrée en deux injections à 1 heure d'intervalle, tandis que chez le deuxième lapin, l'intoxication ayant été réalisée en 59 heures, au moyen de deux doses de salicylate de sodium, le poison avait eu le temps nécessaire pour s'accumuler dans tous les organes éliminatoires.

### LAPIN N° 3.

A un lapin de 2 kg. 700 nous donnons :

*Le premier jour*, à 10 heures, 40 cg. de salicylate de soude, par la veine marginale de l'oreille. Peu de temps après l'animal présente de la dyspnée, et devient peu à peu abattu ; le pouls est régulier mais dur et accéléré.

Une heure après, ces symptômes ont disparu, cependant l'animal reste figé, ne mange pas.

*Le deuxième jour*, à 10 heures, soit 24 heures après l'injection, prélèvement de sang par ponction cardiaque, 14 g.

*Le cinquième jour*, à 10 heures, l'animal reçoit une injection hypodermique de 1 g. de salicylate de sodium. Quinze minutes plus tard, il présente un abattement analogue à celui manifesté après la première injection ; cependant il ne fait pas de dyspnée ; il ne mange pas.

A 11 heures, prélèvement de 10 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le septième jour*, à 10 heures, soit 48 heures depuis la dernière injection, prélèvement de 9 g. 5 de sang.

L'animal n'est pas sacrifié

Nous indiquons au tableau suivant les résultats fournis par les différents prélèvements de sang opérés chez ce lapin n° 3.

RÉPARTITION DE L'ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 3.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |   |     | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|---|-----|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |   |     | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |   |     | sang                              | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 40 cg.<br>par voie I.-V.<br>24 heures                                  | 14               | 6 | 8   | 0,45                              | 0,25     | 0,20   | 3,2              | 4        | 2,5    |
| 1 g. en hypo.<br>1 heure                                               | 10               | 5 | 5   | 2,5                               | 1,4      | 1      | 25               | 28       | 20     |
| 48 heures                                                              | 9,5              | 4 | 5,5 | 0,12                              | 0,07     | 0,05   | 1,2              | 1,6      | 0,9    |

En lisant ce tableau nous constatons que 24 heures après une injection veineuse de 40 cg. l'acide salicylique est encore décelable dans le sang, à un pourcentage de 3 mg. Le produit est également appréciable 48 heures après une injection hypodermique de 1 g. de salicylate de sodium, à un pourcentage de 1 mg. dans le sang, ce qui prouve évidemment que l'élimination n'est pas complète après ce laps de temps.

Le coefficient :  $\frac{\text{Acide salicylique dans les globules}}{\text{Acide salicylique dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 1,80 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 1,40 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....          | 1,70 |

Ces trois coefficients sont favorables aux globules, nous donnant une moyenne de 1,66.

### Résumé

L'acide salicylique a été injecté sous forme de salicylate de sodium.

Pour doser l'acide salicylique nous avons trouvé avantageux d'établir une méthode colorimétrique basée sur la coloration violette que développe ce corps au contact d'une solution étendue de perchlorure de fer. De cette façon nous avons pu doser, avec précision, des quantités d'acide salicylique allant jusqu'au 1/20 de mg.

La teneur du sang en acide salicylique a semblé atteindre son maximum 4 heures après son introduction par la voie hypodermique.

Nous avons constaté une large élimination d'acide salicylique par l'urine.

Le foie et les reins nous ont fourni la plus haute concentration en acide salicylique comparativement aux autres organes.

Le coefficient érythro-plasmatique est favorable aux globules dans nos dix expériences, nous donnant une moyenne de 1,75.

---

### ACIDE BENZOÏQUE

Cet acide nous est fourni par plusieurs produits naturels tels que résines, baumes, etc. Il est aussi préparé synthétiquement.

Il cristallise en aiguilles soyeuses, blanches ou nacrées, inodores; il fond à  $+ 121^{\circ}$ , en un liquide incolore, bout à  $+ 249^{\circ}$ , et se sublime abondamment à partir de  $+ 150^{\circ}$ ; la vapeur d'eau l'entraîne à la distillation.

L'acide benzoïque est soluble dans 373 parties d'eau froide, dans 15 parties d'eau bouillante, très soluble dans l'acétone, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Il augmente considérablement la solubilité de la caféine dans l'eau.

Il a un faible pouvoir antiseptique qui est cependant supérieur à celui de l'acide salicylique.

On l'utilise comme antiseptique des voies respiratoires, et souvent dans les pyélites et les cystites parce qu'il diminue la fermentation ammoniacale. A faibles doses il accélère légèrement le cœur.

Pour ces derniers usages on lui substitue son sel sodique, le benzoate de sodium, parce que celui-ci est plus soluble dans l'eau et moins irritant.

Administrés par la voie digestive l'acide benzoïque et ses sels alcalins sont rapidement absorbés. Une partie

est probablement détruite dans l'organisme, une autre s'élimine par la salive, les sueurs, les sécrétions bronchiques, et la plus large part dans l'urine sous forme d'acide hippurique.

Bien que sa toxicité soit très faible c'est cependant un antiseptique à prohiber pour la conservation des aliments.

### Partie expérimentale.

Un lapin de 2 kg. 100 reçoit :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 10 h. 30, 2 g. de benzoate de sodium en solution aqueuse, par voie sous-cutanée. L'animal ne manifeste aucune réaction anormale et continue à s'alimenter. A 12 heures prélèvement de 10 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, à 10 h. 30, soit 24 heures après la première injection, nous prélevons 11 g. de sang.

*Le troisième jour*, l'animal semble malade, mange très peu, paraît souffrir ; à l'examen nous constatons une escharre à l'endroit de l'injection faite deux jours plus tôt.

NOTE. — L'acide benzoïque étant très soluble dans l'acétone, nous en avons pratiqué l'extraction par la méthode à l'acétone telle que décrite au chapitre des extractions.

Nous l'avons identifié par les moyens suivants :

1<sup>o</sup> Son point de fusion  $+ 121^{\circ}$  ;

2<sup>o</sup> Dissous dans l'ammoniaque il donne une liqueur qui, après avoir été débarrassée d'ammoniaque en excès par l'ébullition prolongée, fournit, avec une solution de

sel ferrique non chargée d'acide en excès, un précipité volumineux, couleur chamois, formé de benzoate ferrique ;

3<sup>o</sup> Nous avons procédé à la microsublimation dans une ampoule scellée et vidée d'air, à une température d'environ 130°.

*Dosage.* — Nous avons fait le dosage gravimétrique à l'aide de la microbalance.

Le tableau suivant nous indique la teneur en acide benzoïque du sang, des globules et du plasma, ainsi que le pourcentage en milligramme trouvé dans chacun.

RÉPARTITION DE L'ACIDE BENZOÏQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide benzoïque en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|---------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                     |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                            | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 2 g.<br>voie hypo.<br>1 h. 30                                          | 10               | 5        | 5      | 40,1                            | 4,1      | 36     | 360              | 85       | 720    |
| 24 heures                                                              | 11               | 5        | 6      | 8,2                             | 3,3      | 4,9    | 74               | 66       | 82     |

Nous observons que malgré les résultats très différents que nous obtenons dans ces deux expériences, le coefficient de répartition globulo-plasmatique est favorable au plasma.

Le rapport :  $\frac{\text{Ac. benzoïque dans les globules}}{\text{Ac. benzoïque dans le plasma}}$  a été de :

Pour le 1<sup>er</sup> sang ..... 0,12  
2<sup>e</sup> sang ..... 0,80

La disproportion considérable que nous remarquons entre les résultats fournis par ces deux prises de sang, peut s'expliquer en ce que le premier prélèvement a été effectué peu de temps après l'absorption d'une dose considérable (2 g.) de benzoate de sodium. Les globules s'étant probablement saturés, le surplus est resté dans le plasma. Nous supposons qu'il en peut être ainsi parce que 24 heures plus tard le partage érythro-plasmatique semble s'être équilibré, l'élimination s'étant effectuée presque entièrement du côté du plasma.

---

## CHAPITRE V

### Acide acétylsalicylique.

---

#### GÉNÉRALITÉS SUR L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Parmi les dérivés de l'acide salicylique l'un des plus importants est sûrement l'acide acétylsalicylique ou aspirine. Ce corps, introduit en médecine au début de ce siècle, est le produit de l'acylation de la fonction phénolique de l'acide salicylique.

Il se présente sous la forme de petits cristaux aciculaires, incolores, inodores ou à faible odeur d'acide acétique, d'une saveur piquante, légèrement acide et un peu âcre. Ces cristaux sont solubles à froid dans 120 parties d'eau (Codex), et très solubles dans l'acétone, l'alcool et l'éther, avec un point de fusion de 130 à 137° selon le mode de fabrication.

Nous savons que l'acylation d'une fonction phénolique augmente l'activité thérapeutique d'une molécule. L'acide acétylsalicylique agit donc exactement comme l'acide salicylique mais avec un pouvoir analgésique plus marqué.

P. J. Hanzlik et Presho [29] expliquent cette propriété en ce que l'acide acétylsalicylique est absorbé au niveau de la muqueuse intestinale à l'état d'acétylsalicylate alcalin, substance à laquelle ils attribuent les particularités de l'action acétylsalicylique tels que son pouvoir

analgésique plus marqué, la production des symptômes d'idiosyncrasie et d'intoxication.

On admet généralement que l'acide acétylsalicylique ne se transforme pas dans l'estomac, d'où irritabilité moindre pour la muqueuse gastrique. En raison du milieu alcalin de l'intestin, l'acide acétylsalicylique s'y décomposerait rapidement, bien que d'une façon incomplète, en acétate et en salicylate alcalins.

Toutefois, d'après Hanzlik et Presho [30], la mise en liberté d'acide salicylique aux dépens de l'acide acétylsalicylique aurait lieu tout aussi rapidement en un milieu tampon ayant une concentration en ions H analogue à celle du suc gastrique, qu'en un milieu tampon à concentration en ions H semblable à celle des sucs intestinaux. Elle est beaucoup moindre au voisinage de la neutralité.

Ces mêmes auteurs prétendent que l'acide acétylsalicylique met déjà de l'acide salicylique en liberté dans l'estomac ; ils admettent cependant que la plus grande partie de l'acide acétylsalicylique est absorbée par la muqueuse intestinale à l'état d'acétylsalicylate alcalin.

Des investigations faites par A. Pitini [65] sur les urines d'un chien soumis à l'acide acétylsalicylique, lui ont permis de déceler la présence d'un produit non transformé, d'où cet auteur conclut que, quoique cet acide se décompose rapidement en milieu alcalin, cette dissociation n'est jamais complète dans l'intestin, de sorte qu'une partie est absorbée par l'organisme animal avant de subir l'hydrolyse.

Quoi qu'il en soit, les expérimentations qui ont été faites jusqu'à maintenant nous permettent de croire que la muqueuse intestinale absorbe très rapidement l'acide acétylsalicylique ou ses produits de transformation. Au contraire, l'élimination par l'urine est très lente :

suivant Zunz [77] elle durerait de trois à six jours après l'absorption de 2 g. d'acide acétylsalicylique administrés par voie gastrique.

Certains individus présentent une idiosyncrasie très nette pour ce médicament. Les symptômes d'intolérance sont très variables : nausées, vomissements, transpirations profuses, éruptions cutanées semblables à celles de la scarlatine ou de la rougeole, néphrite, asthme bronchique.

Cook [10] a signalé des cas d'idiosyncrasie se manifestant par un accès d'asthme bronchique allant parfois jusqu'à l'asphyxie, après une simple ingestion de 50 cg. de cette substance, et cela, sans la moindre manifestation morbide vis-à-vis de doses mêmes considérables d'acide salicylique, d'acide benzoïque, de salicylate de sodium ou d'antipyrine.

Il paraît assez difficile d'expliquer le mécanisme des différents symptômes d'intolérance ou d'intoxication de l'acide acétylsalicylique. Les phénomènes particuliers qui nous sont fournis par l'observation seraient, d'après Zunz [78], provoqués tantôt par la molécule intacte, tantôt par le groupement salicylé, cette idiosyncrasie pharmacologique étant essentiellement liée à la constitution chimique du médicament envisagé.

### Toxicologie.

L'acide acétylsalicylique ne peut être considéré comme un produit ayant une toxicité intrinsèque, cependant en raison des effets pharmacodynamiques qui lui sont attribués, il convient de l'utiliser avec prudence. Quoiqu'on lui attribue généralement une toxicité moindre qu'à l'acide salicylique et aux salicylates alcalins, des

effets moins irritants, la littérature qui s'y rapporte lui attribue beaucoup plus de cas d'empoisonnement ou de troubles secondaires.

G. Huelkvist [32] rapporte cinq cas d'intoxication mortelle survenue à Budapest durant l'année 1924-1925 :

1<sup>er</sup> CAS. — Un homme âgé de 26 ans, prit 70 g. d'aspirine dans un litre de vin. Quoiqu'il fut transporté à l'hôpital, et qu'on lui fit à l'arrivée un lavage d'estomac, il mourut le lendemain matin.

2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> CAS. — Un homme de 64 ans, et sa femme de 74 ans, moururent à l'hôpital, 24 heures après avoir absorbé, le mari 20 g. d'aspirine, et la femme, une quantité inconnue de ce médicament.

4<sup>e</sup> CAS. — Un homme de 62 ans mourut à l'hôpital après avoir ingéré 42 tablettes de 50 cg. d'aspirine.

5<sup>e</sup> CAS. — Une femme de 24 ans prit 20 g. d'aspirine. Elle fut hospitalisée presque aussitôt et traitée par lavages d'estomac. Comme elle semblait assez bien remise, on la renvoya chez elle où elle fut trouvée morte le lendemain.

L'autopsie de ces cinq cas releva des signes d'intoxication acide, ce qui milita en faveur de la nécessité qu'il y aurait eu à administrer des alcalins pour combattre les effets d'acidose.

En 1928, deux autres cas survinrent à Stockholm.

1<sup>er</sup> CAS. — Une femme de 31 ans, souffrant de maux de dents violents, prit une quantité de 50 g. d'aspirine

en poudre dans l'espace de cinq heures. Peu après, ressentant une douleur violente dans la région cardiaque, elle s'en fut à un hôpital voisin où on lui fit immédiatement des lavages d'estomac, et on lui administra des stimulants cardiaques. Elle mourut quelques heures plus tard.

2<sup>e</sup> CAS. — Un homme de 55 ans, tenta de se suicider en ingérant 20 g. d'aspirine. Quelques heures plus tard il fut conduit à l'hôpital où on lui fit des lavages d'estomac, mais il mourut le même jour.

Hugo Krasso [40] rapporte le cas d'une jeune femme de 25 ans qui avait absorbé, dans une intention de suicide, 30 g. d'aspirine ; elle présenta comme symptômes immédiats, des bourdonnements d'oreilles, de la surdité, de la dyspnée, des vomissements, et un affaiblissement marqué. Après un traitement (dont la nature n'est pas spécifiée), la guérison fut complète en quelques jours.

G. Huelkviste [32] conclut que les principaux symptômes d'intoxication développés par l'aspirine seraient : pouls rapide, de 108 à 110 à la minute, et une respiration pénible. Quelquefois la mort surviendrait avant que ces symptômes deviennent aigus ; d'autres fois, il y aurait une période de coma, de la cyanose, de la dyspnée, le tout probablement dû à l'acidose. D'où, selon cet auteur, l'intérêt qu'il y a à combattre cette intoxication par l'administration de bicarbonate de sodium.

---

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

L'acide acétylsalicylique étant très peu soluble dans l'eau, nous ne pouvions songer à l'injecter en solution aqueuse.

Pour faciliter sa solubilité plusieurs autres auteurs conseillent d'y ajouter du citrate alcalin, mais il est reconnu aujourd'hui que l'acide acétylsalicylique s'hydrolyse rapidement dans un tel milieu.

A. H. Clark [9] constate qu'en ajoutant du saccharose à la solution de citrate de sodium, on peut retarder considérablement l'hydrolyse de l'acide acétylsalicylique. On prépare une solution injectable par voie sous-cutanée de la façon suivante :

Faire dissoudre 1 g. d'acide acétylsalicylique dans 15 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de saccharose contenant 3 g. de citrate de sodium.

Nous n'avons employé ce procédé que chez deux lapins à cause de l'hydrémie importante constatée à l'autopsie chez un animal, et que nous avons cru devoir attribuer au citrate de sodium. Aux autres lapins nous avons fait absorber le produit par voie œsophagienne.

### Prélèvements.

Nous avons pratiqué les prélèvements sanguins de la même manière que pour l'acide salicylique, le sang étant recueilli sur du fluorure de sodium (à raison de 2 pour 1.000 environ). La séparation des globules et du plasma a été effectuée par centrifugation.

### Extraction.

L'extraction de l'acide acétylsalicylique offre certaines difficultés en raison de la facilité avec laquelle ce corps se décompose. En effet l'acide acétylsalicylique serait très altérable à la lumière ; P. G. Strathospoulos [73] a expérimenté qu'après exposition à la lumière durant plusieurs jours l'acide acétylsalicylique contenait une faible quantité d'acide salicylique, susceptible d'augmenter graduellement. L'air sec ne semble pas le modifier tandis qu'au contraire l'eau et l'air humide le décomposeraient assez rapidement.

D. E. Tsakalotos et S. Horsch [75] ont constaté qu'au contact de l'eau et à la température de l'appartement, cette décomposition s'effectue en 100 jours environ.

Il est assez difficile, au cours des opérations, de savoir exactement dans quel état de conservation ou de dissociation se trouve l'aspirine. De plus, nous avons vu précédemment que l'aspirine se transforme en partie dans l'organisme pour former des salicylates et des acétates alcalins ; toutefois, d'après plusieurs auteurs, cette dissociation serait incomplète. Ne sachant pas exactement sous quelle forme ce produit circule dans le courant sanguin et se fixe dans les viscères nous avons pensé qu'il était plus sûr de le transformer entièrement au cours de son extraction. Pour cela, après avoir dissous le résidu de distillation dans une solution de sulfate d'ammonium au 1/20, nous avons ajouté quelques centimètres cubes de solution d'ammoniaque diluée, en quantité suffisante pour obtenir une réaction franchement alcaline. Nous avons réalisé ainsi le dédoublement de l'acide acétylsalicylique en un mélange d'acétate et de salicylate alcalins. L'extraction de la partie salicylée de

l'acide acétylsalicylique devenait par la suite identique à celle de l'acide salicylique.

### Identification et dosage.

Ayant isolé la partie salicylée de l'acide acétylsalicylique, sous forme d'acide salicylique, nous avons pratiqué l'identification et le dosage de la même manière que pour l'acide salicylique.

#### LAPIN N° 1.

A un lapin de 2 kg. 500, nous donnons, à 14 heures, 1 g. d'aspirine par voie hypodermique.

L'animal s'agite tout d'abord, puis devient abattu.

A 15 heures, prélèvement de 13 g. de sang, par ponction cardiaque.

A 16 heures, nouvelle prise de sang de 11 g. par ponction cardiaque.

Nous indiquons au tableau suivant l'acide salicylique trouvé dans le sang, les globules et le plasma, ainsi que le pourcentage pour chacun.

RÉPARTITION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE  
EXPRIMÉE EN ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

#### LAPIN N° 1.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                              | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 1 g.<br>voie hypo.<br>1 heure                                          | 13               | 3        | 10     | 1                                 | 0,3      | 0,7    | 8                | 10       | 7      |
| 2 heures                                                               | 11               | 2        | 9      | 0,3                               | 0,1      | 0,2    | 2,7              | 5        | 2,2    |

En lisant ce tableau nous voyons que la teneur en acide salicylique trouvé dans le sang une heure après l'injection était déjà diminuée de plus de la moitié.

Ces deux expériences effectuées sur le lapin n° 1 soumis à l'acide acétylsalicylique nous ont donné un coefficient de répartition globulo-plasmatique favorable aux globules.

Le rapport :  $\frac{\text{Acide salicylique dans les globules}}{\text{Acide salicylique dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 1,42 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 2,27 |

ce qui nous donne une moyenné de 2,09.

#### LAPIN N° 2.

Un lapin de 2 kg. 500 reçoit par voie hypodermique :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 9 heures, injection de 1 g. d'aspirine.

A 10 heures, l'animal est plus nerveux mais ne paraît pas incommodé ; prélèvement de 11 g. de sang par ponction cardiaque. Remis dans sa cage il s'alimente comme d'habitude.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, injection de 1 g. d'aspirine.

A 9 h. 30, l'animal paraît inquiet, tend l'oreille, s'agite, puis se calme peu à peu.

A 10 h. 30, prélèvement de 12 g. 50 de sang par ponction cardiaque.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, injection de 1 g. d'aspirine.

L'animal semble plus malade que lors des injections précédentes. Il est très abattu, le pouls est filiforme et la respiration dyspnéique.

A 11 heures, prélèvement de 11 g. de sang par ponction cardiaque.

A 12 h. 15, l'animal succombe.

Au cours des prélèvements répétés nous avons constaté que le sang devenait de plus en plus pâle et que sa fluidité augmentait en même temps jusqu'à ne donner que 3 g. de globules pour 8 g. de sang. Nous pensons que l'hydrémie doit être imputée, pour une large part, au citrate de sodium (9 g.) que nous avons associé à l'aspirine afin d'en augmenter la solubilité.

A l'autopsie nous prélevons les principaux viscères et nous trouvons les organes thoraciques et abdominaux baignant dans un liquide séreux rosé. Le foie et les reins sont congestionnés.

Les résultats fournis par le sang, les globules et le plasma sont indiqués au tableau suivant avec le pourcentage trouvé dans chacun.

RÉPARTITION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE  
EXPRIMÉE EN ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 2.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                              | globules | plasma | Sang             | globules | plasma |
| 1 g.<br>voie hypo.<br>1 heure                                          | 13               | 5        | 8      | 0,9                               | 0,4      | 0,5    | 7                | 8        | 6      |
| 1 g.<br>voie hypo.<br>1 h. 30                                          | 12,5             | 4,5      | 8      | 1,1                               | 0,5      | 0,6    | 9                | 11       | 7      |
| 1 g.<br>voie hypo.<br>2 heures                                         | 11               | 3        | 8      | 0,7                               | 0,3      | 0,4    | 6                | 10       | 4      |

Nous remarquons dans ce tableau que la teneur en acide salicylique est sensiblement la même pour ces trois prises de sang.

Le coefficient érythro-plasmatique a varié, mais il reste quand même favorable aux globules.

Le rapport :  $\frac{\text{Ac. salicylique dans les globules}}{\text{Ac. salicylique dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 1,33 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 1,57 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....,.....    | 2,50 |

Ces trois coefficients nous donnent une moyenne de 1,83.

La répartition viscérale de l'acide salicylique est indiquée au tableau suivant :

| Organe prélevé | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Acide salicylique<br>trouvé<br>en mg. | Ac. salicylique<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|----------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cœur .....     | 8                             | 1,75                                  | 16                                         |
| Poumons .....  | 22                            | 1,75                                  | 7,9                                        |
| Foie .....     | 52                            | 12                                    | 21                                         |
| Reins .....    | 16                            | 3,2                                   | 20                                         |
| Rate.....      | 2,5                           | 0,4                                   | 14                                         |
| Urines .....   | 15                            | 9                                     | 60                                         |

En résumé nous voyons que l'acide acétylsalicylique s'élimine surtout par les urines puisqu'elles en contiennent à elles seules presque la moitié de ce qu'on trouve dans les autres organes réunis, et il en reste une bonne proportion fixée aux reins. Quant au foie, nous ne saurions donner un résultat précis puisque nous avons omis d'isoler la vésicule biliaire.

LAPIN N° 3.

A un lapin de 2 kg. 300 nous faisons ingérer, à l'aide d'une sonde œsophagienne, 50 cg. d'acide acétylsalicylique.

L'animal ne semble pas incommodé.

Vingt-quatre heures plus tard, nous prélevons par ponction cardiaque, 15 g. de sang. Aussitôt après, nous lui faisons ingérer une nouvelle dose de 50 cg. d'acide acétylsalicylique.

L'animal meurt au cours de la nuit.

L'autopsie ne montre rien d'anormal, et nous prélevons les principaux viscères.

Le tableau suivant nous fournit la répartition de l'acide acétylsalicylique trouvé dans le sang, les globules et le plasma du lapin n° 3.

RÉPARTITION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE  
EXPRIMÉE EN ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 3.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                              | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 24 heures                                                              | 15               | 7,5      | 7,5    | 0,7                               | 0,4      | 0,3    | 4,6              | 6        | 3,3    |

Comme conclusion à tirer de ce tableau nous voyons que l'aspirine n'est pas encore entièrement éliminée après 24 heures.

Le coefficient de répartition érythro-plasmatisque s'est montré favorable aux globules.

Le rapport :  $\frac{\text{Ac. salicylique dans les globules}}{\text{Ac. salicylique dans le plasma}}$  a été de :  
1,82.

Nous inscrivons au tableau ci-dessous la répartition viscérale de l'acide acétylsalicylique.

| Organe prélevé | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Ac. salicylique<br>retrouvé<br>en mg. | Ac. salicylique<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|----------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Cœur .....     | 7,8                           | 0,2                                   | 3                                          |
| Poumons .....  | 17                            | 0,1                                   | 6                                          |
| Foie .....     | 49                            | 4,8                                   | 9                                          |
| Reins .....    | 14                            | 0,2                                   | 1,5                                        |
| Rate.....      | 3,5                           | 0,1                                   | 3                                          |

En résumé : le foie et la vésicule biliaire réunis renferment la plus forte teneur en acide salicylique, et les poumons entiers ont une teneur plus élevée que les reins.

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 10 heures, à un lapin de 2 kg. 400 nous faisons absorber, au moyen de la sonde œsophagienne, 2 g. d'aspirine.

A 12 heures, l'animal n'a encore manifesté aucun signe de malaise, s'alimentant comme à l'ordinaire.

A 15 heures, soit 5 heures après l'absorption de l'aspirine, prélèvement de 11 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, l'animal est au repos.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 10 heures, soit 48 heures depuis l'absorption de l'aspirine, prélèvement de 12 g. de sang par ponction cardiaque.

L'aspirine ne semble pas avoir causé de malaise à ce lapin.

Les résultats de la répartition de l'aspirine dans le sang, les globules et le plasma sont inscrits au tableau suivant ainsi que le pourcentage.

RÉPARTITION DE L'ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE  
EXPRIMÉE EN ACIDE SALICYLIQUE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 4.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Acide salicylique en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-----------------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans                       |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                              | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 5 heures                                                               | 11               | 5        | 6      | 4,5                               | 2,5      | 2      | 40               | 50       | 33     |
| 48 heures                                                              | 12               | 6        | 6      | traces                            | traces   | néant  | ?                | ?        | ?      |

Le tableau ci-dessus nous permet de conclure que le sang n'est pas encore complètement débarrassé de l'acide salicylique, provenant de l'acide acétylsalicylique, 48 heures après l'absorption de ce corps.

Le coefficient de répartition globulo-plasmatisque est favorable aux globules comme dans les autres expériences.

Le rapport :  $\frac{\text{Ac. salicylique dans les globules}}{\text{Ac. salicylique dans le plasma}}$  a été de 1,50.

### Résumé.

Au cours des expériences que nous avons effectuées chez ces quatre lapins nous ne nous sommes intéressé qu'à la partie salicylée de l'aspirine ; par conséquent l'évaluation en a été exprimée en acide salicylique et celui-ci a été dosé par colorimétrie.

Les ennuis que nous a valu l'administration de l'acide acétylsalicylique par voie hypodermique, et qui prove-

naient de son instabilité, nous ont fait choisir la voie gastrique en utilisant la sonde œsophagienne.

La toxicité de l'aspirine injectée hypodermiquement nous a paru moindre que celle du salicylate de sodium si on en juge par la manifestation des symptômes pathologiques qui étaient plutôt légers.

Après absorption de ce produit la teneur du rein en acide salicylique est supérieure à celle des autres viscères.

Ce médicament s'élimine par l'urine bien que nous ne soyons pas fixés sous quelle forme exacte.

Les globules retiennent l'acide acétylsalicylique plus énergiquement que le plasma puisqu'ils en montrent encore des traces 48 heures après l'absorption.

Nous avons constaté que la partie salicylée de l'aspirine se fixe de préférence sur les hématies puisque nous avons constamment relevé un coefficient de partage favorable aux globules. En établissant une moyenne pour ces 7 expériences nous obtenons 1,80.

---

## CHAPITRE VI

### Antipyrine.

---

#### GÉNÉRALITÉS SUR L'ANTIPYRINE.

L'antipyrine (phénazone, analgésine) est, avec le pyramidon, un des principaux analgésiques antithermiques dérivés de l'isopyrazolone. Ce corps fut découvert en 1883 par Knorr qui l'introduisit en thérapeutique en 1885.

Il se présente sous la forme de poudre cristalline incolore, ayant au microscope l'aspect de petites lamelles ; il est inodore et a une saveur légèrement amère. Très soluble dans moins de son poids d'eau il l'est aussi dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme, mais très peu dans l'éther. Il est fusible à 114° (Codex).

On reconnaît à l'antipyrine cinq actions thérapeutiques principales :

- 1° Action antipyrétique ;
- 2° Action analgésique générale ;
- 3° Action anesthésique locale ;
- 4° Action hémostatique ;
- 5° Action coagulante.

Ses propriétés antipyrétiques lui seraient fournies par son groupement phényl, alors qu'on attribue à ses deux groupements méthyl ses effets sédatifs.

Elle combattait l'hyperthermie non par son pouvoir antiseptique, qui est loin d'être prouvé, mais plutôt par déperdition de chaleur par rayonnement, c'est-à-dire occasionnée par la dilatation des vaisseaux périphériques, dilatation que les auteurs attribuent à l'influence qu'exerce l'antipyrine sur les centres régulateurs de la température, mais cet abaissement de la fièvre n'est ordinairement que transitoire.

Fumio Seto [70] aurait constaté la propriété vasodilatatrice très marquée de l'antipyrine en opérant sur la veine marginale de l'oreille du lapin, et les veines abdominales de la grenouille.

Poussant plus loin leurs investigations Makota Miwa [46] et ses collaborateurs ont étudié l'effet de l'antipyrine sur les vaisseaux cérébraux, et ces auteurs auraient observé une vaso dilatation dont l'importance est proportionnelle au titre de la solution employée.

L'antipyrine est souvent utilisée dans les algies diverses ; son usage est surtout indiqué quand un accès thermique s'accompagne de phénomènes douloureux purement symptomatiques.

A cause de son action sédative sur les terminaisons périphériques des nerfs sensitifs, on considère ce corps comme un anesthésique local, et l'on s'en sert quelquefois en petite chirurgie.

On l'utilise aussi en solution concentrée dans les hémorragies externes (saignement des gencives, épistaxis, etc.) ; l'antipyrine est alors hémostatique par la vaso-constriction qu'elle exerce au lieu d'application.

L'action coagulante de l'antipyrine est diversement interprétée par les auteurs.

Piero Testoni [74] remarque que la viscosité sanguine est augmentée suivant la concentration de l'antipyrine et des protéines du sang, et serait attribuable à son

groupe phényl, tandis que son action hémostatique locale serait en rapport avec la coagulation de la protéine.

En 1930, Erik Ohlsson [58] se préoccupant des changements que pouvait apporter l'antipyrine dans la composition de l'albumine du sérum, conclut qu'elle n'influence pas le quotient globuline-albumine.

Plus tard, en 1932, Yusuru Babasaki [2], au cours d'expériences dirigées dans le même sens, soutient que l'antipyrine retarde la coagulation en abaissant la teneur du calcium dans le sang.

Guido M. Piccinini [62] a observé que le point cryoscopique du sérum sanguin s'élève d'abord si l'on y introduit de l'antipyrine, mais qu'il tombe ensuite au point initial. Cependant il existerait, suivant le même auteur, une différence très marquée entre les résultats obtenus sur le sérum et sur le sang défibriné.

De son côté R. Eden [13] a remarqué que l'antipyrine, ainsi que plusieurs autres produits, apporte des changements transitoires dans les groupements sanguins.

Selon Zunz [79] si l'on ajoute de l'antipyrine au sang *in vitro*, celui-ci n'est pas modifié tandis qu'il l'est *in vivo* par suite de la formation dans le plasma de paraminophénol, d'acétanilide et d'alinine ; ce dernier principe colore le sang en brun.

Nous sommes encore mal informés des changements que subit l'antipyrine dans l'organisme, cependant les modifications qu'elle apporte dans le sang nous permettent de penser qu'elle subit des transformations.

### Voies d'administration.

L'antipyrine est facilement absorbée par les muqueuses. Administrée par voie rectale elle apparaît dans

le sang 30 minutes plus tard, soit 10 minutes plus tôt que si on la fait absorber par voie buccale ; cependant ce dernier mode d'administration est celui auquel on a recours le plus ordinairement.

### Elimination.

En administrant de l'antipyrine à la mère on la retrouverait dans les urines du nourrisson, ce qui prouverait la participation des glandes mammaires à son élimination.

Chez le chien l'antipyrine serait éliminée par l'estomac.

Mais, comme pour la plupart des médicaments solubles dans l'eau, l'antipyrine s'élimine surtout par la voie rénale, et elle colore les urines en rouge foncé. Selon Zunz [80], on en retrouverait dans l'urine une partie non transformée et une partie à l'état d'oxyantipyrine combinée à l'acide glycuronique.

Cependant Maudet [47], en expérimentant chez un homme normal, a trouvé que l'antipyrine diminuait le volume de l'urine d'environ 10 %, et réduisait aussi l'excrétion de l'urée alors qu'elle doublait celle de l'acide urique.

### Toxicologie.

La toxicité de ce corps semblerait peu prononcée.

Torald Soliman [71] l'a comparée à celle de quelques autres antipyrétiques par des recherches sur des vers de terre, et voici les résultats qu'il cite.

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| Phénacétine .....                   | 1 p. 50.000 |
| Acide salicylique .....             | 1 p. 10.000 |
| Aspirine .....                      | 1 p. 5.000  |
| Antipyrine et salicylate de soude.. | 1 p. 1.000  |

La littérature que nous avons pu consulter, concernant cette substance, ne rapporte aucun cas d'intoxication mortelle. Les accidents observés sont surtout d'ordre secondaire et se manifesteraient chez des personnes atteintes de lésions rénales, d'affection cardiaque, d'angine de poitrine, ou chez les fébricitants adynamiques. Elle peut dans ces cas occasionner des syncopes graves ou du collapsus avec issue fatale.

Mais, par contre, il arrive fréquemment que l'on relève des symptômes d'intolérance dus à l'emploi de l'antipyrine. Ils se traduisent par des nausées, vomissements, pâleur de la face, transpiration profuse et répétée, pouls filiforme, respiration superficielle, hypothermie, hématurie, éruptions scarlatiniformes ou rappelant celles de la rougeole.

---

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Absorption.

L'antipyrine est très soluble dans l'eau, ce qui nous a permis de la faire absorber en solution aqueuse par voie sous-cutanée. Administrée de cette façon nous n'avons jamais remarqué qu'elle ait occasionné de phénomènes douloureux ni de réaction des tissus, la résorption se faisant avec facilité et rapidité.

### Prélèvements.

Nous avons recueilli sur du fluorure de sodium le sang que nous avons prélevé par ponctions cardiaques.

Nous avons observé qu'après l'injection d'une forte dose d'antipyrine le sang ponctionné avait une viscosité augmentée, se coagulait très rapidement au point de nous causer des difficultés pour vider la seringue et pour effectuer la séparation des globules et du plasma par centrifugation.

### **Extraction.**

L'extraction de l'antipyrine a été opérée par le procédé général à l'acétone, que nous avons modifié légèrement pour ce corps, vu sa grande solubilité dans l'eau. Nous en avons indiqué les modalités au chapitre des extractions.

### **Identification.**

Pour identifier l'antipyrine nous avons eu recours aux procédés suivants :

- 1<sup>o</sup> Son point de fusion ;
- 2<sup>o</sup> En solution alcaline l'antipyrine donne, avec l'iodomercurate de potassium, un précipité jaunâtre (réaction de Mayer) ;
- 3<sup>o</sup> Avec l'iodobismuthate de potassium elle forme un précipité orange ;
- 4<sup>o</sup> Au contact du perchlorure de fer la solution aqueuse d'antipyrine donne une coloration ou un précipité rouge sang qui disparaît par l'addition d'un excès d'acide sulfurique dilué ;
- 5<sup>o</sup> En opérant sur une quantité de 5 mg. d'antipyrine contenue dans une ampoule vidée d'air, nous avons pratiqué un certain nombre d'essais de sublimation.

Après avoir plongé verticalement les  $\frac{2}{3}$  environ de la partie inférieure de ces ampoules dans un bain d'huile chauffée, nous avons pu noter que l'antipyrine fond vers  $111^{\circ}$  à  $115^{\circ}$ , et commence à se sublimer sensiblement vers  $125^{\circ}$ ; nous avons ainsi obtenu des sublimations complètes en maintenant le produit durant une heure à une température oscillant entre  $110^{\circ}$  et  $160^{\circ}$ . L'antipyrine traitée de cette façon prend un aspect gommeux et cristallise partiellement avec le temps.

Par ce procédé, nous avons pu élever la température jusqu'à  $170^{\circ}$  sans que se soit manifestée de coloration qui du rouge passe au brun, comme l'indique Kohn-Abrest [57]. Ce résultat différent peut s'expliquer en ce que nos essais de sublimation ont été effectués sous un vide de 10 à 12 mm. de mercure environ.

### Dosage.

Les colorations que donne l'antipyrine avec les différents réactifs utilisés pour son identification ne nous ont pas paru assez sensibles pour nous permettre d'établir un procédé de microdosage colorimétrique; nous avons préféré évaluer le produit au moyen de la microbalance.

### LAPIN n° 1.

A un lapin pesant 2 kg. 400, nous donnons :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 9 heures, antipyrine 50 cg. par voie hypodermique.

A 9 h. 20, l'animal semble nerveux, s'agite, puis se calme, devient somnolent, mais reste sensible au bruit, au toucher.

A 10 heures, ponction cardiaque donnant 5 g. de sang.

A 10 h. 50, l'animal est plus éveillé, il redevient rapidement d'aspect normal.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, l'animal paraît normal.

A 9 heures, ponction cardiaque donnant 5 g. de sang.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 11 heures, injection de 75 cg. d'antipyrine.

A 11 h. 30, l'animal présente les mêmes symptômes que la veille, mais de façon un peu plus accusée.

A 17 heures, prélèvement de 11 g. 50 de sang par ponction cardiaque.

*Le 4<sup>e</sup> jour*, l'animal est laissé au repos.

*Le 5<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, injection de 1 g. d'antipyrine ; mêmes symptômes que précédemment ; le pouls se ralentit ainsi que la respiration.

A 10 h. 30, l'animal sort un peu de sa torpeur, recommence à s'alimenter.

*Le 6<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, soit 24 heures après la dernière injection, ponction cardiaque donnant 13 g. de sang.

L'animal ne semble pas souffrir des absorptions répétées d'antipyrine. Deux à trois heures après, il redevient normal. L'animal n'est pas sacrifié et est laissé au repos.

Les différentes teneurs du sang, des globules et du plasma en antipyrine sont inscrites au tableau suivant :

RÉPARTITION DE L'ANTIPYRINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 1.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |     |     | Antipyrine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|-----|----------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |     |     | trouvée dans               |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |     |     | sang                       | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 50 cg.<br>d'antip. hypo.<br>1 heure                                    | 5                | 2,5 | 2,5 | 6,4                        | 2,7      | 3,9    | 134              | 108      | 156    |
| 24 heures                                                              | 5                | 2,5 | 2,5 | 0,7                        | 0,3      | 0,4    | 14               | 12       | 16     |
| 1 g.<br>voie hypo.                                                     | 11,5             | 5,5 | 6   | 3,9                        | 1,2      | 2,6    | 34               | 22       | 43     |
| 24 heures                                                              | 13               | 3   | 10  | 1,6                        | 0,3      | 1,3    | 12               | 10       | 16     |

Dans le tableau ci-dessus il faut noter la proportion considérable d'antipyrine retrouvée dans le sang, après une heure ; elle représente plus de 10 cg. par 100 g. de sang.

L'élimination n'est pas encore complète au bout de 24 heures.

Dans ces quatre expériences le coefficient érythro-plasmatique a sensiblement varié, mais est toujours resté en faveur du plasma.

Le rapport :  $\frac{\text{Antipyrine dans les globules}}{\text{Antipyrine dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 0,62 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 0,75 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....          | 0,51 |
| 4 <sup>e</sup> sang .....          | 0,55 |

Le coefficient moyen est de 0,61.

LAPIN N° 2.

Un lapin pesant 2 kg. 400 reçoit :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 10 heures, injection de 75 cg. d'antipyrine par voie hypodermique.

A 10 h. 30, l'animal s'agite, est nerveux, a l'oreille tendue ; pouls bat à 174 ; respiration accélérée.

A 11 heures, le pouls se ralentit peu à peu, 156 ; la respiration est à 78, l'animal a tendance au sommeil.

A 11 h. 40, l'animal semble dormir, pouls à 132, respiration environ 36.

A 12 h. 10, il s'éveille, se remet lentement, il s'alimente.

A 15 heures, soit 5 heures après l'injection, prélèvement de 13 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, l'animal est laissé au repos.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 11 heures, soit 48 heures après l'injection d'antipyrine, ponction cardiaque donnant 13 g. de sang.

*Le 4<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour*, l'animal est laissé au repos.

*Le 6<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, injection de 75 cg. d'antipyrine.

A 9 h. 10, les mêmes symptômes qu'à l'occasion des autres injections, mais ils apparaissent plus rapidement et d'une façon plus intense.

A 10 h. 5, respiration 108, pouls 174 ; l'animal s'endort ; réaction de défense disparue.

A 10 h. 20, ralentissement du pouls à 156 et de la respiration à 142 ; résolution musculaire à un degré assez marqué ; conservation des attitudes imposées ; réflexe cornéen persiste ; le lapin semble anesthésié.

A 10 h. 45, réveil soudain, respiration 50, pouls 156, l'animal semble mieux.

A 17 heures, soit 8 heures après la dernière injection, prélèvement de 11 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 7<sup>e</sup> jour*, l'animal est laissé au repos.

*Le 8<sup>e</sup> jour*, à 17 heures, injection hypodermique de 75 cg. d'antipyrine. Nous constatons toujours les mêmes symptômes que nous avons décrits précédemment.

*Le 9<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, soit 16 heures depuis la dernière injection, 13 g. 50 de sang sont prélevés par ponction cardiaque.

L'animal n'est pas sacrifié.

La concentration du sang, des globules et du plasma en antipyrine est indiquée au tableau suivant :

RÉPARTITION DE L'ANTIPYRINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N<sup>o</sup> 2.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |   |     | Antipyrine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|---|-----|----------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |   |     | trouvée dans               |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |   |     | sang                       | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 75 cg.<br>voie hypo.<br>5 heures                                       | 13               | 6 | 7   | 6,8                        | 2,8      | 4      | 52               | 46       | 57     |
| 48 heures                                                              | 13               | 6 | 7   | 1                          | 0,3      | 0,7    | 7                | 5        | 10     |
| 75 cg.<br>voie hypo.<br>8 heures                                       | 11               | 6 | 5   | 3,4                        | 1,3      | 2,1    | 30               | 21       | 42     |
| 16 heures                                                              | 13,5             | 6 | 7,5 | 2,8                        | 1,1      | 1,7    | 20               | 18       | 22     |

Ce tableau nous démontre que si l'antipyrine s'éli-

mine en plus forte proportion durant les premières heures, il en persiste longtemps dans le sang puisqu'on en retrouve des quantités facilement appréciables après 48 heures.

Le coefficient de répartition globulo-plasmatique s'est révélé favorable au plasma.

Le rapport :  $\frac{\text{Antipyrine dans les globules}}{\text{Antipyrine dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 0,80 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 0,50 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....          | 0,50 |
| 4 <sup>e</sup> sang .....          | 0,81 |

nous donnant un coefficient moyen de 0,65.

### LAPIN N° 3.

Un lapin de 2 kg. 800 reçoit :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 10 heures, injection hypodermique de 3 g. d'antipyrine.

A 10 h. 20, l'animal est agité de légers tremblements, le pouls est rapide et filiforme, la respiration est accélérée.

A 11 h., ponction cardiaque nous donnant 5 g. de sang. L'animal remis dans sa cage dort par intermittences.

A 16 heures, l'animal paraît s'éveiller, s'alimente un peu, mais reste abattu.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, l'animal semble mieux, mais n'est pas encore normal.

A 10 heures, prélèvement de sang par ponction cardiaque : 10 g.

L'animal n'est pas sacrifié, mais il reste abattu et somnolent durant les trois jours suivants.

Nous voyons, au tableau ci-dessous la répartition de l'antipyrine dans le sang, les globules et le plasma.

RÉPARTITION DE L'ANTIPYRINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 3.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Antipyrine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|----------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvée dans               |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                       | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 3 g. (hypo.)<br>1 heure                                                | 5                | 2,5      | 2,5    | 8                          | 1        | 7      | 160              | 40       | 280    |
| 24 heures                                                              | 10               | 5        | 5      | 2,2                        | 0,9      | 0,3    | 22               | 18       | 26     |

Le premier prélèvement de sang pratiqué une heure après l'injection hypodermique d'une dose massive importante (3 g.) d'antipyrine, nous montre la présence de celle-ci en quantité considérable dans le plasma. Cela pourrait peut-être s'expliquer en ce que le produit ayant saturé les hématies, l'excès en est resté dans le plasma.

Voici le coefficient de répartition érythro-plasmatique pour ce premier prélèvement : 0,14.

Le deuxième prélèvement nous indique que 24 h. après l'absorption d'antipyrine, l'élimination n'est pas encore complète.

Le rapport globulo-plasmatique est, pour ce deuxième prélèvement, analogue aux expériences précédentes, nous donnant 0,69.

### Résumé.

La toxicité de l'antipyrine semble très faible, puisqu'un lapin pesant 2 kg. 800 a pu en supporter une dose massive de 3 g. injectée par voie hypodermique, sans succomber ; il semblait complètement remis après trois jours de malaise.

Pour ce corps, le coefficient de répartition globulo-plasmatique s'est constamment montré favorable au plasma ; l'ensemble de ces expériences nous donne une moyenne de 0,62.

---

## CHAPITRE VII

### Caféine.

---

#### GÉNÉRALITÉS SUR LA CAFÉINE

La caféine est un alcaloïde dont l'usage est très répandu en thérapeutique et, par suite de sa présence dans une foule de boissons alimentaires, on la décèle souvent au cours des examens biologiques des liquides de l'organisme et des recherches toxicologiques.

Ce corps fut découvert dans le café, en 1820, par Runge, Pelletier et Caventou. Il est retiré de plusieurs plantes, principalement du guarana dont on extrait la caféine à raison de 5 % de son poids ; viennent ensuite la noix de kola, avec une proportion de 2,3 % ; le thé, qui en renferme, suivant sa provenance, 1,8 à 2,9 % ; et enfin le café qui en contient 0,64 à 2,28 %.

Sa synthèse industrielle a été réalisée par plusieurs chimistes.

La caféine hydratée cristallise sous forme de longues aiguilles, fines, soyeuses, incolores, et qui, en masse, ont un aspect feutré. D'une saveur amère elle est soluble dans l'eau, l'acétone, le chloroforme, moins dans l'alcool et très peu dans l'éther. Sa solubilité dans l'eau est considérablement accrue si on lui associe le benzoate de sodium ou le salicylate de sodium.

Exposée à l'air la caféine perd une partie de son eau

de cristallisation et se déshydrate entièrement à 100°. Fusible à + 234°, elle est facilement sublimable à un degré beaucoup plus bas.

Si la bibliographie s'est enrichie grâce aux études nombreuses qui ont été faites sur les propriétés pharmacodynamiques de ce corps, les transformations multiples qu'il subit dans l'organisme entraînent des divergences d'appréciation assez marquées parmi les expérimentateurs.

Zunz [81] dit que « parmi les scindages qui ont lieu « dans l'organisme, l'un des plus fréquents est la perte « d'un ou de plusieurs groupements méthyl. La démé-  
« thylation de la caféine, et des corps puriques en géné-  
« ral, s'effectue par remplacement d'un ou de plusieurs  
« groupes méthyl par l'oxygène, et ramène parfois ces  
« composés jusqu'à la xanthine ».

La théorie de la déméthylation semble admise par la plupart des auteurs, dont quelques-uns cependant prétendent qu'elle ne se réaliserait pas de la même manière chez les différentes espèces animales. Ils attribuent une grande importance au régime alimentaire dont la nature serait suffisante, d'après eux, pour entraîner des réactions variées sur les transformations multiples que subit la caféine.

W. S. Salant et Rieger [66], expérimentant sur le lapin et le cobaye, ont constaté qu'une alimentation aux carottes favorisait une plus grande élimination de la caféine par l'urine ; par contre si l'on substitue l'avoine aux carottes, l'élimination se ferait surtout par la voie gastro-intestinale. Les mêmes auteurs ont vu la résistance à la caféine accrue chez des chiens soumis à un régime riche en protéides.

La littérature que nous avons pu consulter à ce sujet semble admettre le principe de cette déméthylation

dañs l'organisme humain, mais les opinions varient considérablement quand il s'agit d'expliquer les modalités de cette transformation, où elle s'opère et quels en sont les principaux agents.

O. X. Emery et W. Salant [15] ont pensé un moment que cette décomposition pouvait s'opérer au niveau du foie, mais les expériences faites *in vitro* par ces auteurs ne leur ont pas révélé la présence d'une enzyme spécifique propre à enlever à la caféine son groupement méthyl. Leurs recherches *in vivo* leur ont permis de constater, avec d'autres auteurs, la présence de cet alcaloïde dans la bile.

Divers autres facteurs influenceraient aussi la déméthylation, tels que l'état de santé ou de maladie, la nature de l'alimentation et l'accoutumance aux toxiques.

Par exemple, selon W. Salant et I. K. Phelps [67], la déméthylation serait retardée dans l'alcoolisme chronique, mais elle persisterait plusieurs jours après la suppression de l'alcool. Au contraire, elle serait accrue durant la gestation.

### Voies d'administration.

Que ce soit sous forme de boissons, telles que thé, café, cacao, etc., ou de préparations pharmaceutiques, la caféine s'administre ordinairement par voie digestive ou par voie hypodermique. On a exceptionnellement recours à la voie veineuse à cause des accidents graves (chocs, collapsus, convulsions) qui peuvent survenir. Cette manière de procéder exige aussi des doses plus faibles ; ainsi, par exemple, les expériences faites sur le chien et le lapin ont permis à Maurel [48] d'établir, comme principe général, que la dose à donner par voie

veineuse ne doit pas dépasser les  $\frac{2}{3}$  de celle permise par voie hypodermique, et l'injection doit se faire très lentement, comme cela est recommandé d'ailleurs pour toute injection intra-veineuse.

### Pharmacodynamie.

On attribue à la caféine plusieurs propriétés pharmacodynamiques mais il semble que toutes peuvent être résumées en l'action que cette substance exerce sur le système nerveux central et périphérique, et qui la font considérer comme :

1° Un tonique cardiaque par ses effets excitants sur l'appareil excito-moteur ;

2° Un excitant du centre respiratoire ; elle combat l'essoufflement en modifiant le rythme et l'ampleur des mouvements respiratoires, favorisant ainsi une meilleure ventilation pulmonaire ;

3° Un antitoxique, parce qu'elle combat les effets toxiques de certains poisons qui portent leur action sur le centre respiratoire, ou qui paralysent les réflexes de la vie végétative ;

4° Un diurétique, puisque les recherches qui ont été faites jusqu'à maintenant ont permis de constater que la caféine possède des propriétés diurétiques certaines, et cela en commun avec les autres corps du groupe purique. Mais on n'est pas encore fixé sur la cause d'où peut dépendre l'exagération de la diurèse, si elle relève d'une modification d'une fonction rénale, ou d'un apport d'eau plus considérable aux reins.

Des études faites par plusieurs auteurs, il est permis de conclure que la caféine active la diurèse en influençant

à la fois l'état fonctionnel du rein et de l'appareil circulatoire ;

5° A faibles doses la caféine facilite le travail intellectuel et musculaire, sans entraîner de dépression secondaire, tandis qu'à doses élevées elle provoque des effets tout à fait opposés.

### Elimination.

La plus grande partie de la caféine absorbée est éliminée rapidement ; elle quitte l'organisme par le tube digestif et surtout par la voie rénale. La durée en peut varier selon les espèces animales servant aux expériences, et selon aussi leur condition de santé ou de maladie. La littérature fournit moins de certitude en ce qui concerne l'espèce humaine.

K. Okushima [59] a étudié l'élimination de la caféine chez des personnes normales ayant absorbé les unes du thé, les autres du café. Cet auteur ne releva aucune particularité propre à l'une ou à l'autre boisson susceptible d'influencer l'élimination de la caféine. Au cours de la première heure on ne retrouve, dans les urines, que très peu de caféine ; l'élimination s'accroît durant la deuxième heure, pour atteindre son maximum pendant les troisième et quatrième heures. Passé ce temps, l'élimination diminue graduellement quoiqu'elle persiste pendant huit à neuf heures,

Les expériences faites par J. Bock et Z. B. Larseu [4] sur des chiens, des lapins et des rats blancs, tendent à démontrer qu'une proportion de 60 % de la caféine se retrouve dans l'organisme six heures après l'absorption, et 30 % après douze heures ; il en reste encore après vingt-quatre heures, mais on n'en décèle plus aucune trace après quarante-huit heures.

Ces auteurs auraient trouvé de la caféine distribuée dans le muscle, le cerveau, le canal digestif. Le foie n'en contenait point.

W. S. Salant et J. B. Rieger [68], après avoir injecté hypodermiquement de la caféine à des lapins, en ont retrouvé dans les urines après un laps de temps variant de 15 à 40 minutes depuis l'absorption de cette substance qui fut encore décelable durant 48 et même 72 heures. Ces auteurs attachent aussi une grande importance à la nature de l'alimentation, puisque chez les carnivores ils n'auraient pas obtenu les mêmes résultats.

En ce qui concerne l'espèce humaine, Zunz [82] soutient que très peu de caféine apparaît telle quelle dans l'urine, environ 1 % après l'administration de faibles doses. Cet auteur partage l'opinion de Bock qui suppose que la plus grande partie de la caféine est sans doute, après déméthylation partielle, transformée en urée ; 10 à 35 % de la caféine seraient ainsi éliminés à l'état de corps puriques.

Chez le chien on trouverait, dans l'urine, 20 % de la caféine non modifiée ; cela s'expliquerait par le fait que, suivant plusieurs expérimentateurs, la transformation de ce corps serait très variable d'un mammifère à l'autre.

Une légère variante se manifesterait dans l'élimination de la caféine selon sa voie d'administration. Pour L. F. Loeb [45], si on la donne par voie veineuse, une partie disparaît du sang en quelques minutes, le reste y demeure pendant quelque temps encore, et c'est durant cette période que s'établiraient l'élimination et la diurèse. Tandis que donnée par voie sous-cutanée, la caféine apparaîtrait dans le sang et dans l'urine simultanément. Cependant aucun de ces auteurs ne nous renseigne sur la durée probable de la présence de la

caféine dans le sang, ni de sa répartition dans les globules et dans le plasma.

### **Toxicologie.**

En raison de sa prompte transformation dans l'organisme et de l'élimination rapide des produits qui en dérivent, la caféine est considérée comme un corps peu toxique pourvu que les doses thérapeutiques en soient respectées.

C'est l'opinion soutenue par Oskar Eicher et Hans Mugge [14] qui, après avoir injecté hypodermiquement de hautes doses de caféine (10 cg. par kg.) à des rats blancs, n'ont pas observé d'effets nocifs appréciables sur quatre générations.

Les symptômes morbides qui peuvent éclater au cours de son emploi sont généralement dus à l'intolérance qu'éprouvent certains individus, et ils sont d'ordre nerveux et psychique : bourdonnements d'oreilles, arythmie, insomnie, euphorie, excitation, etc.

Prise à hautes doses la caféine peut déterminer de la diarrhée, des altérations du rythme cardiaque, des convulsions, du délire ou de la confusion mentale.

En général la dose toxique léthale est, pour l'homme, de 12 g. (Douris [11]).

Pour le lapin elle serait, d'après Gobrevitsch [26], de 40 à 50 cg. par kilogramme, en injection hypodermique, et de 30 cg. selon Maurel [49].

Les accidents graves déclenchés par des doses thérapeutiques reconnaissent généralement comme cause la présence d'impuretés organiques dans la caféine.

W. A. Gardner [25] a reconnu, au cours des recherches qu'il a opérées, que dans environ 67 % des cas, la

caféine était décomposée par la présence d'impuretés organiques.

Le danger est également signalé dans l'*Union pharmaceutique* de 1921 [76] : « Un lot particulier de caféine « s'est révélé deux fois plus toxique que l'approvisionnement habituel. On fit des essais au laboratoire de « physiologie de la Pharmacie Centrale, et la dose « léthale pour un lapin fut de 10 à 12 cg. par kilogramme, alors que cette dose, établie par plusieurs « années d'expérimentation, avait toujours été d'environ « 25 cg. par kilogramme. L'enquête faite à la source « d'approvisionnement montra que cette caféine avait été « préparée par une nouvelle méthode considérée comme « supérieure. Quand le même matériel fut traité par « l'ancien procédé de préparation, qui avait précédemment fourni de la caféine d'une toxicité normale, le « produit fut reconnu tout à fait satisfaisant.

« La caféine à toxicité si élevée ne pouvait être identifiée par les tests chimiques habituels. »

---

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Absorption.

Nous avons intoxiqué un certain nombre de lapins par la caféine. Nous avons administré ce toxique tantôt par la voie sous-cutanée, tantôt par la voie veineuse, utilisant la veine marginale de l'oreille.

La solution de caféine que nous avons employée était préparée suivant la formule du soluté officinal de caféine n° 1, dont voici la composition :

|                          |                 |
|--------------------------|-----------------|
| Caféine .....            | 2 g. 50         |
| Benzoate de sodium ..... | 3 g. 50         |
| Eau distillée .....      | Q. s. p. 10 cm. |

### Prélèvements.

Les prélèvements sanguins ont été pratiqués par ponction cardiaque, et le sang recueilli a été immédiatement fluoré à raison de 2 ‰ environ, et centrifugé afin d'obtenir une bonne séparation des globules et du plasma.

Nous avons recueilli les urines toutes les fois que cela nous a été possible, ainsi que les principaux viscères à l'autopsie.

### Extraction.

L'extraction de la caféine a été opérée par le procédé d'épuisement à l'acétone, tel qu'il est exposé au chapitre des extractions.

La caféine injectable que nous avons utilisée pour nos expériences étant associée au benzoate de sodium il nous a fallu l'en débarrasser au cours de nos opérations extractives, puisque l'acide benzoïque était entraîné en même temps.

Dans ce but, afin d'éliminer cet acide, nous avons, au moment de l'épuisement final, alcalinisé la solution renfermant les produits à extraire en y ajoutant quelques centimètres cubes d'ammoniaque diluée. Et pour nous assurer de l'isolement absolu de la caféine nous avons pratiqué un certain nombre d'essais *in vitro*.

A cet effet nous avons appliqué à des quantités connues de soluté officinal de caféine n° 1 nos procédés d'extraction. A l'épuisement final nous avons alcalinisé

la solution avant de l'extraire par le chloroforme. Après vérification par identification et dosage de la caféine ainsi obtenue, nous avons constaté que l'extraction de la caféine par le chloroforme en milieu alcalin était totale et qu'elle ne contenait pas d'acide benzoïque.

### Identification.

Nous avons identifié la caféine par les procédés suivants :

1<sup>o</sup> A l'aide de son point de fusion :  $+ 234^{\circ}$  ;

2<sup>o</sup> La caféine oxydée par le chlore, en présence d'eau, donne, après évaporation à sec au bain-marie, une coloration jaune (acide amalique) qui passe au rouge pourpre sous l'action des vapeurs ammoniacales ;

3<sup>o</sup> En solution ammoniacale, la caféine donne, avec l'azotate d'argent, un précipité gris-noirâtre (différenciation avec la théobromine) ;

4<sup>o</sup> En solution chlorhydrique, la caféine donne, avec l'iodobismuthate de potassium, un précipité rouge vif ;

5<sup>o</sup> Pour isoler la caféine à l'état de pureté complète, nous avons pratiqué sa microsublimation suivant la méthode décrite au chapitre des extractions. Auparavant nous avons effectué un certain nombre d'essais afin de nous renseigner sur les conditions les plus favorables à la sublimation de ce produit. Nous avons ainsi observé que 5 mg. de caféine, placés dans une ampoule ayant subi un vide de 10 à 12 mm. de mercure environ, se sublimaient entièrement dans l'espace d'une heure à une température oscillant entre  $180^{\circ}$  à  $190^{\circ}$ .

### Dosage.

Il nous a été impossible, à l'aide de réactifs colorants, d'établir un procédé de dosage colorimétrique applicable à la caféine. Nous l'avons évaluée quantitativement par pesée à la microbalance sensible au 1/100 de mg.

#### LAPIN N° 1.

A un lapin pesant 2 kg. 100, nous injectons, à 11 heures, 15 cg. de caféine par voie sous-cutanée.

A 11 h. 30, l'animal est agité.

A 14 h. 35, nouvelle injection de 25 cg. du même produit. Le lapin s'agite d'abord, tourne dans sa cage, puis semble abattu, et paraît avoir tendance au sommeil.

A 16 heures, ponction cardiaque donnant 12 g. de sang

A 17 heures, l'animal est agité d'un tremblement continu et il meurt au bout de quelques minutes. Un prélèvement sanguin est immédiatement pratiqué et nous fournit 13 g. de sang.

L'autopsie ne nous révèle rien d'anormal, la vessie est vide.

Dans le tableau suivant nous indiquons d'une part, la quantité de sang prélevé à chaque ponction, les quantités de globules et de plasma obtenues après centrifugation ; d'autre part, la quantité de caféine, en milligrammes, trouvée dans le sang, les globules et le plasma, ainsi que le pourcentage en milligrammes trouvé dans chacun.

RÉPARTITION DE LA CAFÉINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 1.

| Temps écoulé<br>entré l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Caféine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|-------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvée dans            |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                    | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 40 cg.<br>voie hypo.<br>1 h. 30                                        | 12               | 6        | 6      | 4,3                     | 1,7      | 2,6    | 36               | 28       | 43     |
| 2 h. 30                                                                | 13               | 6        | 7      | 3                       | 1,1      | 1,9    | 23               | 18       | 27     |

Ce tableau nous indique que, 5 heures après l'injection, la teneur du sang en caféine est plus considérable qu'à la 6<sup>e</sup> heure.

Dans ces deux expériences les coefficients globulo-plasmatiques sont presque identiques, et favorables au plasma dans les deux cas.

Le rapport :  $\frac{\text{Caféine dans les globules}}{\text{Caféine dans le plasma}}$  a été de :

Pour le 1<sup>er</sup> sang ..... 0,65  
2<sup>e</sup> sang ..... 0,66

En établissant le coefficient de répartition pour ces deux prélèvements nous obtenons une moyenne de 0,65.

Le dosage de la caféine trouvée dans les principaux viscères nous a donné le résultat suivant :

| Organe prélevé      | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Caféine<br>trouvée<br>en mg. | Caféine<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cerveau .....       | 11                            | 3,2                          | 29                                 |
| Cœur .....          | 8                             | 1,2                          | 15                                 |
| Poumons .....       | 13                            | 1,5                          | 11                                 |
| Foie .....          | 76                            | 8,1                          | 10                                 |
| Vés. biliaire ..... | 3,6                           | 1,1                          | 30                                 |
| Reins .....         | 16                            | 1,7                          | 10                                 |

La vésicule biliaire et la matière cérébrale contiennent la plus forte proportion de caféine, qui est le double de celle trouvée dans le cœur.

Les reins, le foie et les poumons possèdent sensiblement la même teneur.

#### LAPIN N° 2.

Ce lapin pèse 1 kg. 950 ; nous lui injectons, par la veine marginale de l'oreille, 30 cg. de caféine.

Aussitôt après l'animal fait une crise convulsive : écume à la bouche, yeux réversés, tête renversée en opisthotonos, le cœur se ralentit brusquement, les battements en sont difficilement perceptibles et, malgré la respiration artificielle pratiquée, l'animal meurt 30 secondes après l'injection.

Un prélèvement de 16 g. de sang est immédiatement pratiqué.

L'autopsie ne révèle rien d'anormal.

Le tableau suivant nous indique la répartition de la caféine injectée par voie veineuse, que nous avons retrouvée dans le sang, les globules et le plasma.

Si nous notons que ce deuxième lapin est mort sous le coup de l'injection et que la prise de sang a été faite immédiatement après la mort, il nous est permis de conclure que la caféine administrée de cette façon est aussitôt décelable dans le sang.

Cette expérience nous prouve que, même injectée par voie veineuse, la caféine se fixe de préférence sur le plasma.

Le rapport :  $\frac{\text{Caféine dans les globules}}{\text{Caféine dans le plasma}}$  a été de : 0,81.

Nous indiquons au tableau suivant la répartition de la caféine dans les viscères.

RÉPARTITION DE LA CAFÉINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 2.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |   |    | Caféine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|---|----|-------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |   |    | trouvée dans            |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |   |    | sang                    | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 30 cg.<br>voie I.-V.<br>5 minutes                                      | 16               | 6 | 10 | 3,3                     | 1,1      | 2,2    | 20               | 18       | 22     |

| Organe prélevé      | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Caféine<br>trouvée<br>en mg. | Caféine<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cerveau .....       | 10                            | 3                            | 30                                 |
| Cœur .....          | 12                            | 2                            | 17                                 |
| Foie .....          | 80                            | 8                            | 10                                 |
| Vés. biliaire ..... | 2                             | ?                            | ?                                  |
| Reins .....         | 15                            | 0,9                          | 6                                  |
| Rate.....           | 2,5                           | ?                            | ?                                  |

Il est à remarquer que, chez ce lapin, la quantité de caféine retrouvée dans la masse cérébrale est sensiblement la même que chez le premier lapin. Elle est cependant plus élevée dans le cœur, moindre dans les reins, égale dans le foie.

Nous n'avons pas décelé de toxique dans la rate et dans la vésicule biliaire, ce qui peut vraisemblablement s'expliquer du fait que la mort, survenant 30 secondes après l'injection, a devancé l'élimination par ces viscères.

LAPIN N<sup>o</sup> 3.

Un lapin pesant 2 kg. 300 reçoit :

*Le 1<sup>er</sup> jour*, à 10 heures, une injection hypodermique de 25 cg. de caféine.

A 10 h. 10, l'animal semble nerveux, s'agite, ne tient pas en place.

A 11 heures, il se calme lentement et mange un peu. Prélèvement de 9 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, à 10 heures, soit 24 heures après la première injection, nous prélevons 12 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 11 heures, autre injection hypodermique de 35 cg. de caféine. Après une courte période d'agitation, l'animal devient abattu, semble atteint de raideur musculaire, a des mictions fréquentes.

*Le 4<sup>e</sup> jour*, à 17 heures, soit 30 heures depuis la dernière injection, prélèvement de 13 g. de sang par ponction cardiaque.

*Le 5<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour*, l'animal est au repos, paraît tout à fait normal.

*Le 7<sup>e</sup> jour*, à 11 heures, il reçoit une injection hypodermique de 50 cg. de caféine ; il est de plus en plus nerveux, agité, urine fréquemment, a un pouls rapide.

A 11 h. 30, l'animal est très agité.

A 15 heures il est calmé, mais prostré.

*Le 8<sup>e</sup> jour*, à 11 heures, l'animal meurt, soit 24 heures après la dernière injection.

Immédiatement après la mort nous prélevons 13 g. 50 de sang. A l'autopsie, nous constatons que les reins sont œdématisés ; les intestins sont remplis de matières fécales durcies, la vessie est pleine d'une urine d'aspect hématurique.

RÉPARTITION DE LA CAFÉINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 3.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |     |     | Caféine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-----|-----|-------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |     |     | trouvée dans            |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |     |     | sang                    | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 25 cg.<br>voie hypo.<br>1 heure                                        | 9                | 4,5 | 4,5 | 2,5                     | 1,1      | 1,4    | 28               | 24       | 31     |
| 24 heures                                                              | 12               | 6   | 6   | 0,5                     | 0,2      | 0,3    | 4                | 3        | 5      |
| 35 cg.<br>voie hypo.<br>30 heures                                      | 13               | 6   | 7   | 0,25                    | 0,1      | 0,15   | 2,6              | 1,6      | 2      |
| 50 cg.<br>voie hypo.<br>24 heures                                      | 13,5             | 3,5 | 10  | 0,24                    | 0,04     | 0,2    | 1,5              | 1        | 2      |

Nous indiquons au tableau ci-dessus les résultats qui nous ont été fournis par les quatre prélèvements de sang faits au cours de cette intoxication qui s'étend sur une période de huit jours.

Chez ce lapin la teneur du sang en caféine s'est montrée la plus élevée dans le prélèvement fait une heure après une injection hypodermique.

On retrouve encore de la caféine en quantité appréciable, 24 et même 30 heures après l'absorption.

Pour ces quatre expériences le coefficient de répartition globulo-plasmatique a légèrement varié mais s'est toujours montré favorable au plasma.

Voici les résultats obtenus :

Le rapport :  $\frac{\text{Caféine dans les globules}}{\text{Caféine dans le plasma}}$  a été de :

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| Pour le 1 <sup>er</sup> sang ..... | 0,77 |
| 2 <sup>e</sup> sang .....          | 0,60 |
| 3 <sup>e</sup> sang .....          | 0,80 |
| 4 <sup>e</sup> sang .....          | 0,50 |

Dans l'ensemble ce coefficient érythro-plasmatique nous donne une moyenne de 0,66 en faveur du plasma.

Nous voyons au tableau suivant la teneur des principaux organes en caféine, ainsi que la quantité trouvée dans l'urine.

| Organe prélevé      | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Caféine<br>trouvée<br>en mg. | Caféine<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cerveau .....       | 10                            | 2,4                          | 24                                 |
| Cœur .....          | 9                             | 0,5                          | 5                                  |
| Poumons .....       | 5                             | 0,1                          | 2                                  |
| Foie .....          | 53                            | 4                            | 8                                  |
| Vés. biliaire ..... | 4                             | 1                            | 25                                 |
| Reins .....         | 9                             | 0,4                          | 4,5                                |
| Rate .....          | 3                             | 0,1                          | 3                                  |
| Urines.....         | 12                            | 1,6                          | 13                                 |

D'une façon générale, la teneur en caféine des organes de ce lapin s'est montrée moins élevée que celle relevée chez les deux lapins précédents ; cependant nous trouvons toujours la proportion la plus forte dans la masse cérébrale et dans la vésicule biliaire. Nous remarquons également le même écart assez prononcé avec les autres viscères.

Nous trouvons aussi une bonne proportion de caféine dans les urines.

#### LAPIN N<sup>o</sup> 4.

A un lapin pesant 2 kg. 800 nous donnons :

Le 1<sup>er</sup> jour, à 9 heures, une injection hypodermique de 25 cg. de caféine.

A 10 heures, après une période d'agitation d'environ

une heure, l'animal se calme et s'alimente comme à l'ordinaire ; il urine fréquemment.

*Le 2<sup>e</sup> jour*, à 9 heures, soit 24 heures depuis l'injection de caféine, nous pratiquons une ponction cardiaque donnant 12 g. de sang.

*Le 3<sup>e</sup> jour*, à 10 heures, injection de 50 cg. de caféine.

A 10 h. 30, l'animal s'agite, semble nerveux.

A 11 heures, il est très nerveux, le rythme cardiaque est désordonné et très accéléré.

A 15 heures, l'animal est prostré, semble très malade.

L'animal meurt au cours de la nuit.

L'autopsie nous révèle un foie énorme, très congestionné, des reins œdématisés ; la vessie est remplie d'une urine foncée, d'aspect hématurique.

Le tableau suivant ne donne que le résultat fourni par le prélèvement fait 24 heures après la première prise de sang ; le lapin étant mort durant la nuit consécutive à l'injection de 50 cg. de caféine, nous n'avons pu obtenir de sang.

RÉPARTITION DE LA CAFÉINE  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 4.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |   |   | Caféine en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|---|---|-------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |   |   | trouvée dans            |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        |                  |   |   | sang                    | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 25 cg.<br>voie hypo.<br>24 heures                                      | 12               | 6 | 6 | 2,8                     | 1        | 1,8    | 23               | 16       | 30     |

Comme dans les autres expériences pratiquées avec la caféine nous avons eu un coefficient de répartition globulo-plasmatique en faveur du plasma.

Le rapport :  $\frac{\text{Caféine dans les globules}}{\text{Caféine dans le plasma}}$  a été de : 0,53.

Nous indiquons au tableau ci-dessous le résultat du dosage de la caféine dans les principaux organes du lapin n° 4.

| Organe prélevé           | Poids<br>de l'organe<br>en g. | Caféine<br>trouvée<br>en mg. | Caféine<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cerveau .....            | 16                            | 3,9                          | 24                                 |
| œur .....                | 20                            | 1,7                          | 8                                  |
| oumons .....             | 27                            | 2,2                          | 8,1                                |
| Foie .....               | 105                           | 9,3                          | 7                                  |
| Vés. biliaire .....      | 7                             | 3,6                          | 51                                 |
| Reins .....              | 18                            | 1,6                          | 9                                  |
| Rate.....                | 4                             | 0,3                          | 7                                  |
| Graisse de l'épiploon .. | 25                            | 4                            | 16                                 |
| Urines .....             | 18                            | 5,8                          | 21                                 |

Comme chez les autres lapins la vésicule biliaire contient la plus forte concentration de caféine, puis viennent le cerveau et la graisse de l'épiploon. Nous en trouvons aussi une quantité notable dans les urines.

### Résumé.

Nous avons constaté que le lapin tolère assez bien des doses de caféine variant de 10 à 15 cg. par kg. lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée. Il semble difficile de dépasser cette dose sans courir le risque d'accidents sérieux. En effet, un lapin auquel nous avons injecté hypodermiquement 15 cg. par kilogramme est mort, et d'autres ont succombé après l'injection de doses de 25 cg. par kg.

Un autre lapin de 1 kg. 900, qui avait reçu par voie veineuse 30 cg. de caféine, est mort sur-le-champ après avoir présenté quelques convulsions.

Nous avons enregistré l'élimination de la caféine par l'urine et la bile.

Pour la masse cérébrale et la vésicule biliaire, nous avons trouvé une teneur considérable en caféine.

Le coefficient globulo-plasmaticque a été favorable au plasma dans ces différents prélèvements, la moyenne globale ainsi fournie étant de 0,62.

Cependant cette répartition a pu être modifiée par l'association du benzoate de sodium, lequel favoriserait la solubilité de la caféine dans le plasma.

## ÉVIPAN

Les travaux de M. R. Fabre sur les barbituriques lui ayant toujours donné un coefficient de partage globulo-plasmaticque en faveur des hématies, nous avons voulu savoir si l'évipan donnerait les mêmes résultats. Nous avons donc fait quelques essais sur le lapin.

Ce produit, à l'état de sel de sodium, est très soluble dans l'eau ; par ailleurs la solubilité très marquée dans l'acétone des dérivés barbituriques nous a permis d'utiliser ce solvant pour extraire l'évipan de la matière organique.

Nous avons vérifié si ce dérivé était sublimable sans décomposition ; pour cela nous avons ajouté à la solution aqueuse d'évipan de l'acide chlorhydrique, et nous avons ensuite extrait ce produit par l'éther en milieu acide.

Après évaporation de l'éther le résidu a été sublimé par la méthode de microsublimation indiquée au chapitre des extractions.

Nous avons comparé les cristaux ainsi sublimés avec ceux provenant des extractions *in vivo* et nous avons constaté leur parfaite identité.

Chauffé entre 160° et 185°, dans une ampoule vidée d'air, ce dérivé barbiturique se sublime sous forme de paillettes incolores et transparentes, qui se groupent parfois en rosaces. Il fond à 200° environ.

Nous avons fait le dosage gravimétrique à la micro balance sensible au 1/100 de milligramme.

#### LAPIN N° I

Un lapin de 2 kg. 700 reçoit par la voie hypodermique :

Le 1<sup>er</sup> jour, à 9 h. 45, 10 cg. d'évipan qui déclenchent, 3 minutes plus tard, une légère période d'agitation d'environ 2 minutes.

L'animal se couche ; la respiration se ralentit, ainsi que le pouls qui bat à 140 à la minute ; l'animal est somnolent, mais réagit dès qu'on le touche.

A 10 h. 20, autre injection de 10 cg. d'évipan.

A 10 h. 30, la respiration est à 66, le pouls bat à 154 ; résolution musculaire complète, conservation des réflexes cornéens.

A 11 h. 40, l'animal réveillé tente de se lever, mais il ne peut tenir sur ses pattes.

A 11 h. 50, il semble résister au sommeil, cherche à s'alimenter, mais titube et tombe. La déglutition est mal assurée, le sphincter anal est relâché.

A 12 heures, sommeil intermittent.

A 14 h. 50, soit 5 heures après l'injection, prélèvement de 12 g. de sang par ponction cardiaque.

L'animal semble redevenu tout à fait normal.

*Le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> jour, repos.*

*Le 4<sup>e</sup> jour, à 9 h. 45, injection de 10 cg. d'évipan par la veine marginale de l'oreille. L'animal s'endort avant la fin de l'injection ; pouls très rapide, régulier, respiration normale ; réflexe cornéen conservé, la pupille est dilatée, l'animal réagit si on le touche, la résolution musculaire est complète (l'animal garde les attitudes imposées).*

A 10 h. 50, l'animal se réveille mais conserve une attitude ébrieuse ; affaissé sur le ventre, il essaie de s'alimenter et réussit à mastiquer.

A 11 h. 20, prélèvement de 16 g. de sang par ponction cardiaque.

Quatre jours plus tard, le lapin reçoit, par la veine marginale de l'oreille, 50 cg. d'évipan dissous dans 10 cm<sup>3</sup>. d'eau distillée. L'injection est faite très lentement, mais l'animal meurt après absorption de 25 cg. Prélèvement immédiat de 13 g. de sang.

A l'autopsie, nous prélevons les principaux viscères qui ne nous révèlent rien d'anormal.

Nous indiquons au tableau suivant la teneur du sang, des globules et du plasma en évipan.

RÉPARTITION DE L'ÉVIPAN  
DANS LE SANG, LES GLOBULES ET LE PLASMA.

LAPIN N° 1.

| Temps écoulé<br>entre l'injection<br>du toxique<br>et la prise de sang | Poids en grammes |          |        | Evipan en milligrammes |          |        |                  |          |        |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|--------|------------------------|----------|--------|------------------|----------|--------|
|                                                                        |                  |          |        | trouvé dans            |          |        | pour 100 grammes |          |        |
|                                                                        | sang             | globules | plasma | sang                   | globules | plasma | sang             | globules | plasma |
| 20 cg.<br>voie hypo.<br>5 heures                                       | 12               | 5        | 7      | 1,8                    | 1,4      | 0,4    | 15               | 28       | 6      |
| 10 cg.<br>voie hypo.<br>1 h. 30                                        | 16               | 6        | 10     | 2,1                    | 1,5      | 0,6    | 13               | 25       | 6      |
| 50 cg.<br>voie I.-V.<br>3 minutes                                      | 13               | 6        | 7      | 1,8                    | 1,3      | 0,5    | 14               | 22       | 7      |

La 3<sup>e</sup> prise de sang, faite après la mort du lapin, nous indique une teneur en évipan dans le sang, les globules et le plasma, inférieure à ce que nous lisons aux deux autres prélèvements. Cela est probablement dû à ce que le produit n'a pas eu le temps de se fixer entièrement.

Le coefficient globulo-plasmaticque s'est montré largement en faveur des globules.

Le rapport :  $\frac{\text{Evipan dans les globules}}{\text{Evipan dans le plasma}}$  a été de :

Pour le 1<sup>er</sup> sang ..... 4,66  
2<sup>e</sup> sang ..... 4,18  
3<sup>e</sup> sang ..... 3,14

Le tableau suivant nous montre la répartition de l'évipan dans les principaux organes après la mort rapide du lapin, consécutive à une injection intra-veineuse :

| Organe prélevé      | Evipan<br>de l'organe<br>en g. | Evipan<br>trouvé<br>en mg. | Evipan<br>pour 100 g.<br>de tissu |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Cerveau .....       | 10                             | 1,3                        | 13                                |
| Cœur .....          | 12                             | 1,7                        | 14                                |
| Reins .....         | 22                             | 0,4                        | 1,8                               |
| Foie .....          | 82                             | 0,8                        | 1                                 |
| Vés. biliaire ..... | 3,6                            | ?                          | ?                                 |
| Rate .....          | 2,5                            | ?                          | ?                                 |

Il a été retrouvé de l'évipan dans le cerveau et le muscle cardiaque ; les autres organes n'offrent rien d'intéressant. Mais si l'on se rappelle la mort rapide survenue au cours de l'injection, tout s'explique par le fait que la répartition viscérale n'a pas eu le temps de s'accomplir.

---

## Conclusions

---

Au début de ce travail il nous a fallu tout d'abord choisir un procédé opératoire qui devait nous permettre d'extraire de milieux biologiques certains produits pharmaceutiques plus ou moins toxiques, tels que l'acide salicylique, l'aspirine, l'antipyrine et la caféine.

Les manipulations nombreuses qu'exigeait l'accomplissement de ce travail nous invitaient au choix d'une méthode rapide et relativement économique.

De plus, il était indispensable que ce procédé fût non seulement sensible, mais aussi très précis puisque nous devons opérer sur des quantités de l'ordre du milligramme et souvent plus minimes encore.

A cette fin nous avons utilisé l'acétone comme solvant extracteur, employant, après quelques légères modifications, la méthode préconisée par MM. P. Cheramy et R. Lobo.

Les produits que nous avons étudiés étant sublimables dans le vide sans se décomposer, nous avons effectué leur microsublimation selon la technique de M. R. Fabre. Nous les avons ainsi isolés à l'état de pureté entière.

Pour doser l'acide salicylique nous avons trouvé avantageux d'établir une méthode colorimétrique basée sur la coloration violette que développe ce corps au contact d'une solution étendue de perchlorure de fer. De cette façon nous avons pu évaluer avec précision des quantités d'acide salicylique allant jusqu'au  $1/20$  de mg.

En ce qui concerne l'aspirine, nous ne nous sommes intéressé qu'à la partie salicylée de ce produit et nous l'avons dosé par colorimétrie, de la même manière que l'acide salicylique.

L'antipyrine, la caféine, l'évipan et l'acide benzoïque ont été dosés par pesée à la microbalance sensible au 1/100 de mg.

*Acide salicylique* : Le foie et les reins nous ont paru fixer la plus forte proportion d'acide salicylique. L'élimination de ce produit se fait, dans une large mesure, par les urines.

*Acide acétylsalicylique* : La teneur du rein en aspirine est supérieure à celle des autres organes. Ce produit s'élimine par l'urine bien que nous ne sachions pas exactement sous quelle forme.

*La caféine* : Elle s'élimine par l'urine et la bile. C'est dans la masse cérébrale et la vésicule biliaire que nous en avons trouvé la plus forte teneur.

Les résultats fournis par ces recherches sur la répartition globulo-plasmatique nous montrent que sur les six produits que nous avons étudiés, trois nous ont donné une répartition favorable au plasma ; ce sont, par ordre d'affinité :

|                         |      |
|-------------------------|------|
| L'acide benzoïque ..... | 0,80 |
| La caféine .....        | 0,62 |
| L'antipyrine .....      | 0,62 |

Les trois autres produits semblent avoir une préférence globulaire :

|                           |      |
|---------------------------|------|
| Evipan .....              | 4,02 |
| Aspirine.....             | 1,80 |
| L'acide salicylique ..... | 1,75 |

Il est à souligner que les produits les plus solubles dans l'eau se sont fixés dans le plasma, tandis que les

autres moins solubles sont retenus par les hématies.

Nous avons remarqué que l'administration de l'anti-pyrine et de l'acide benzoïque à hautes doses nous donnait une disproportion très marquée dans la répartition globulo-plasmaticque, la concentration du produit dans les globules variait très peu, alors qu'au contraire celle du plasma diminuait considérablement.

Si nous considérons que durant ce laps de temps l'élimination a dû jouer son rôle pour établir un coefficient de partage mieux équilibré, nous sommes amené à émettre l'hypothèse que les globules possèdent peut-être pour chaque corps une capacité de fixation maximum qu'ils ne peuvent dépasser.

Vu : le Président de la thèse,  
E. TASSILLY.

Vu : le Doyen,  
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :  
le Recteur de l'Académie de Paris,  
Pour le Recteur :  
l'Inspecteur de l'Académie,  
A. GODART.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. ARCHAMBAUT (R.) et FRIEDMAN. — *Ann. méd. légale*, 1926, 6, 131-134.
2. BABASAKI (Y). — *Folia. Pharmacol.*, Japon, 1932, 14, 7-13.
3. BAYLISS, HÖBER et ROAF. — *Eléments de Pharmacodynamie, générale* (Edg. Zunz), 1930, p. 102.
4. BOCK (J.) et RIEGER (J. B.). — *J. Pharmacol.*, 1912, 3, 469-470.
5. BONDY (S.) et JACOBY (M.). — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1924, 102, 35-39.
6. CHATIN et GUYARD. — *Mémoires de la Soc. de Biol.*, 1900, p. 669.
7. CHÉRAMY (P.) et LOBO (R.). — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1934, 20, 400-403.
8. CHÉRAMY (P.) et LOBO (R.). — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1934, 20, 461-462.
9. CLARK (A. H.). — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1932, L., 283-285.
10. COOKE (R.) et VANDERVEER (A.). — *Jr. Jorun. of Immunol.*, 1916, t. I, p. 201-305.
11. DOURIS (R.). — *Toxicologie moderne*, 1935, p. 218.
12. DYSART. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1933, 101, 446.
13. EDEN (R.). — *Deut. Med. Wochschr.*, 1922, 48, 85-87.
14. EICHER (O.) et MÜGGE (H.). — *Arch. exp. Pharmacol.*, 1932, 168, 89-96.
15. EMERY (W. O.) et SALANT (W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1909, 6, 132-133.
16. FABRE (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, 12, 954.
17. FABRE (R.) et BINET (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101, 1068.
18. FABRE (R.). — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), 12, 339-345.
19. FABRE (R.). — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1925, 32, 279.
20. FABRE (R.). — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1933 (8), 18, 417.

21. FISCHER (R.). — *Pharm. Monatsch.*, 1927, 8, 195.
22. FLORENCE (G.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1927 (4), 41, 1097-1242.
23. FRIDERICHSCHE (C.). — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1917, 80, 285-288.
24. GADAMER (J.). — *Lehrbuch der chemischen Toxicologie und Anleitung zur Ermittlung der Gifte*, 1924.
25. GARDNER (W. A.). — *Alabama Agr. Sta. Bull.*, 225.
26. GOUREVITSCH (D.). — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1907, 57, 214-221.
27. HAMBURGER (H. J.) et BUBANOVIC (F.). — *Arch. Int. Physiol.*, 1910, 10, 36.
28. HANZLICK (P. J.) et WETZEL (N. C.). — *J. Pharmacol.*, 1919, 14, 25-42.
29. HANZLICK (P. J.) et PRESCHO. — *Medecine*, 1926, 5, 197-373.
30. HANZLICK (P. J.) et PRESCHO. — *Medecine*, 1926, 5, 197-373.
31. HOWARD (C. D.). — *Boston Med. Surg. J.*, 1924, 190, 975-980.
32. HUELKVIST (G.). — *Acta Med. Scand.*, 1929, 9, 165-171.
33. HUGHES (R. F.). — *Can. Med. Assoc. J.*, 1932, 27, 417-418.
34. IDE (M.) et HOET. — *Traité de Thér. ou Pharmacodynamique*, 1933.
35. INCHLEY. — *Elément de Pharmacod. générale (Zunz)*, 1930, p. 28.
36. JACOBY (M.) et SCHUTZE (A.). — *Berlin Biochem. Z.*, 9, 527-532.
37. JANKOVICH (L. J.). — *Ann. Med. Leg. Crim. et Police Sc.*, 1928, 8, 7-70.
38. JOSEPH (A.). — *Bull. Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 1926, 27, 450-452.
39. KEESER (K.). — *Berl. Pharm. Ges.*, 1923, 33, 110-114.
40. KRASSO (Hugo). — *Wiener, Klin. Wochschr.*, 1929, 42, 1594-1597.
41. LECOQ (R.). — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1915, 22, 84-86.
42. LEUZE (E.). — *Elém. de Pharmacod. Spec. (Zunz.)*, p. 95.
43. LINOSSIER et LANNOIS. — *La Pathogénie de la goutte et les travaux récents sur le métabolisme des nucléoprotéides*, 1911.
44. LOBO (R.). — *Etude critique des méthodes d'extraction des toxiques organiques. Th. Doct. Pharm. Paris*, 1934.

45. LOEB (L. F.). — *Biochem. Z.*, 1922, 109, 570-575.
46. MAKOTA (Miwa). — *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1928, 128, 211-224.
47. MAUDET (M.). — *Repert. Pharm.*, 3, 19, 349.
48. MAUREL (E.). — *Traité de l'alimentation et de la nutrition à l'état normal et pathologique*, 1912.
49. MAUREL (E.). — *Traité de l'alimentation et de la nutrition à l'état normal et pathologique*, 1912.
50. MENDEL (F.). — *Berl. Klin. Woch.*, 1908, 45, 2187-2190.
51. MICULICICH (M.). — *Zentr. F. Physiol.*, 1911, 24, 523-527.
52. NAGASHIMO (K.). — *Acta Schol. Med. Kiota*, 1921, 4, 257-266.
53. NICLOUX (M.) et YAVANOVITCH (A.). — *Ann. de Physiol. et de Physico-Chim. Biol.*, 1925, 1, 444-470.
54. NICLOUX (M.) et YAVANOVITCH (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 1655.
55. ODIN (M.). — *Acta Med. Scand.*, 1932, 50, 177-185.
56. OGIER (J.) et KOHN-ABREST. — *Chim. Toxicol.*, 1924.
57. OGIER (J.) et KOHN-ABREST. — *Chim. Toxicol.*, 1924, t. 2, . . p. 369.
58. OHLSSON (E.). — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930, 148, 164-172.
59. OKUSHIMA (K.). — *Biochim. Z.*, 1922, 129, 563-569.
60. OTTO (F. J.). — *Lieb. Ann.*, 1856, 100, 44.
61. OTTO (F.). — *Arch. of Exp. Path. Pharm.*, 1905, 52, 370-388.
62. PICININI (G.). — *Arch. Pharm. Sper.*, 1925, 12, 193-209.
63. PIETTRE (M.) et VILA. — *C. R. Ac. Sc.*, 1920, 170, 1466.
64. PIETTRE (M.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1929, 189, 1034.
65. PITINI (A.). — *Arch. Pharm. Sper.*, 1920, 29, 113-118.
66. SALANT (W. S.) et RIEGER (J. B.). — *J. Pharmacol.*, 1912-3, 469-470.
67. SALANT (W. S.) et PHELPS (I. K.). — *J. Pharmacol.*, 1912, 3, 469-470.
68. SALANT (W. S.) et RIEGER (J. B.). — *J. Pharmacol.*, 1912, 3, 469-470.
69. SCOTT, THOBURN, HANZLICK. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1895, 16, 140-155.
70. SETO FUMIO. — *Folia Pharmacol. Kiota*, 1927, 6, 205-221.
71. SOLLMAN (T.). — *J. Pharmacol.*, 1919, 14, 319-322.

72. STAS (J. S.). — *Bull. Ac. Méd. Belg.*, 1850, 2, 304.
  73. STATHOPOULOS (S.). — *Praktika Akad. Athe.*, 1931, 6, 229-234.
  74. TESTONI (P.). — *Arch. Physiol.*, 1927, 24, 192-209.
  75. TSAKALATOS et HORSCH. — *Bull. Soc. Chim.*, 1914, 15, 743-747.
  76. Union Pharmaceutique, 1921, 62, 237.
  77. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Spéc.*, 1932, t. I, p. 396.
  78. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Gén.*, 1930, p. 221.
  79. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Spéc.*, 1932, t. 1, p. 372.
  80. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Spéc.*, 1932, t. I, p. 375.
  81. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Gén.*, 1930, p. 75.
  82. ZUNZ (Edg.). — *Elém. de Pharmacody. Spéc.*, 1932, t. 2, p. 532.
-

---

1312. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 5-1935

---





